

**WO03039519**

**Publication Title:**

**Pharmaceutical compositions containing oxybutynin**

**Abstract:**

A pharmaceutical composition and dosage form for the treatment of incontinence with oxybutynin and a second drug is provided. The second drug can be darifenacin or tolterodine. Depending upon the route of administration, the dosage form used, and the second drug used, the dosage form may independently include therapeutic or sub-therapeutic amounts of the oxybutynin and the second drug. Particular embodiments include a dosage form that provides a controlled release of oxybutynin and the second drug to maintain therapeutically effective levels oxybutynin and/or the second in a mammal for an extended period of time. An osmotic device containing a bi-layered core is provided. The osmotic device provides a dual controlled release of both drugs from the core. A method of treating urinary (stress or urge) incontinence with the pharmaceutical composition and dosage form is provided. Together, oxybutynin and the second drug provide an overall improved therapeutic benefit over either agent alone when administered at approximately the same dose.

---

Data supplied from the esp@cenet database - <http://ep.espacenet.com>

**BEST AVAILABLE COPY**

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACIÓN  
EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad  
Intelectual  
Oficina internacional



(43) Fecha de publicación internacional  
15 de Mayo de 2003 (15.05.2003)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional  
**WO 03/039519 A2**

(51) Clasificación Internacional de Patentes<sup>7</sup>: A61K 9/24

(71) Solicitante (para todos los Estados designados salvo US):  
OSMOTICA COSTA RICA SOCIEDAD ANONIMA  
[CR/CR]; P.O. Box 5173-1000, San José (CR).

(21) Número de la solicitud internacional: PCT/CR02/00006

(72) Inventores; e

(22) Fecha de presentación internacional:  
6 de Noviembre de 2002 (06.11.2002)

(75) Inventores/Solicitantes (para US solamente): VERGEZ,  
Juan, A. [AR/AR]; Uriuru 1316, Beccar, 1643 Buenos  
Aires (AR). RICCI, Marcelo, A. [AR/AR]; Garcia del Rio  
4464, 1430 Buenos Aires (AR).

(25) Idioma de presentación:

español

(74) Mandatario: GUARDIA ECHANDI, Tomás; P.O. Box  
5173-1000, San José (CR).

(30) Datos relativos a la prioridad:

09/992,488

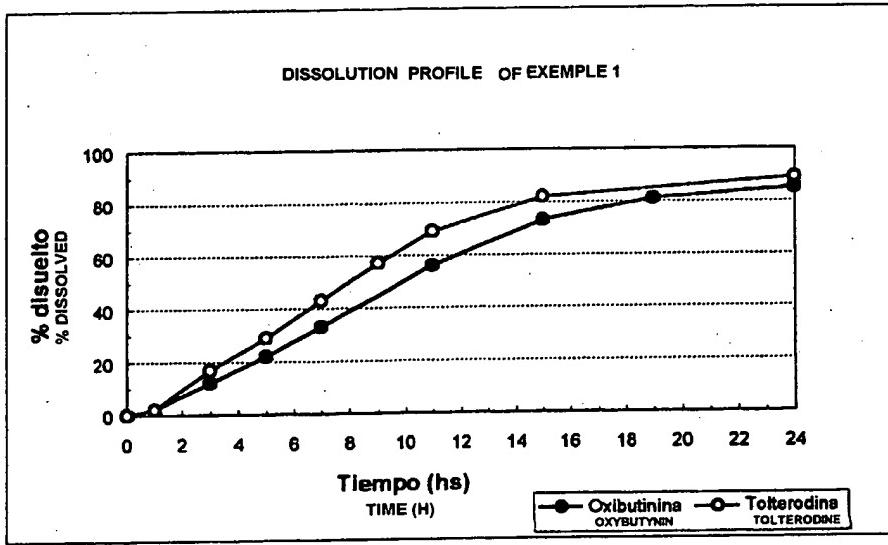
6 de Noviembre de 2001 (06.11.2001) US

(81) Estados designados (nacional): AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,

[Continúa en la página siguiente]

(54) Title: DUAL CONTROLLED RELEASE DOSAGE FORM

(54) Título: FORMA DE DOSIFICACION DE LIBERACION CONTROLADA DUAL



WO 03/039519 A2

(57) Abstract: The invention relates to a dosage form which releases at least two different active agents in a controlled manner. Particular configurations of the invention include a dosage form that provides therapeutically effective levels of a first active agent and a second active agent in a mammal for an extended period of time following oral administration. According to the invention, an osmotic device is provided which comprises a double-layer core. The aforementioned osmotic device provides dual controlled release of both drugs from the core. The core layers are stacked in an essentially concentric and eccentric manner.

(57) Resumen: Se provee una forma de dosificación que provee una liberación controlada de al menos dos agentes activos diferentes. Realizaciones particulares incluyen una forma de dosificación que provee niveles terapéuticamente efectivos de un primer agente activo y de un segundo agente activo en un mamífero por un periodo de tiempo extendido

[Continúa en la página siguiente]



CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,  
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,  
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,  
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,  
SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,  
US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR),  
patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,  
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

**Publicada:**

— *sin informe de búsqueda internacional, será publicada nuevamente cuando se reciba dicho informe*

- (84) **Estados designados (regional):** patente ARIPO (GH, GM,  
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), patente  
euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),  
patente europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,

*Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, véase la sección  
"Guidance Notes on Codes and Abbreviations" que aparece al  
principio de cada número regular de la Gaceta del PCT.*

**FORMA DE DOSIFICACIÓN DE LIBERACIÓN CONTROLADA DUAL****INVENTORES**

Juan A. Vergez y Marcelo A. Ricci

**CAMPO DE LA INVENCIÓN**

Esta invención pertenece a una forma de dosificación que provee una liberación controlada de 2 drogas diferentes. Más específicamente, pertenece a una forma de dosificación recubierta que tiene un núcleo bicapa en el cual cada capa incluye la droga respectiva que se libera de una manera controlada.

**ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN**

Los dispositivos osmóticos y otras formulaciones de tabletas son conocidos por su habilidad de proveer una liberación controlada de una amplia gama de drogas. Estos dispositivos osmóticos y formulaciones de tabletas se revelan en las Patentes Norteamericanas Nº 4.014.334 otorgada a Theeuwes y col. y Nº 4.576.604 otorgada a Guittard y col., la Patente Argentina Nº 234.493, las Patentes Norteamericanas Nº 4.673.405 otorgada a Guittard y col., Nº 5.558.879 otorgada a Chen y col., Nº 4.810.502 otorgada a Ayer y col., Nº 4.801.461 otorgada a Hamel y col., Nº 5.681.584 de Savastano y col., Nº 3.845.770 y la Patente Argentina Nº 199.301, cuyas publicaciones íntegras se incorporan aquí como referencia.

Los dispositivos osmóticos han demostrado utilidad en proveer agentes activos benéficos, como medicinas, nutrientes, comidas, pesticidas, herbicidas, germicidas, algaecides, reactivos químicos, y otros, a ambientes de uso en forma controlada por largos períodos de tiempo. Los dispositivos conocidos incluyen tabletas, píldoras y cápsulas.

Los progresos en este arte se han concentrado en desarrollar dispositivos osmóticos con membranas porosas o semipermeables mejoradas, varios recubrimientos que envuelven el núcleo y/o la membrana semipermeable, agentes osmóticamente efectivos dispuestos en capas en el núcleo del dispositivo, perfiles de liberación específicos para sustancias activas específicas, y membranas y núcleos con composiciones específicas.

Las Patentes Norteamericanas Nº 4.931.285, Nº 5.006.346, y Nº 5.160.743 otorgadas a Edgren y col., Nº 5.160.744, Nº 5.190.765 y Nº 5.252.338 otorgadas a Jao y col., Nº 4.612.008, Nº 4.765.989 y Nº 5.082.668 otorgadas a Wong y col., Nº 4.327.725 otorgada a Cortese y col., Nº 5.208.037 otorgada a Wright y col., Nº 4.904.474 otorgada a 5 Theeuwes y col. y Nº 4.627.971 otorgada a Ayer, revelan dispositivos osmóticos que comprenden un núcleo bicapa rodeado por una membrana semipermeable que presenta al menos un orificio (o pasaje). Este núcleo bicapa, sin embargo, comprende una primera capa de empuje que no contiene droga y una segunda que sí contiene droga. El/los orificio/s pueden estar ubicados en cualquier lugar de la membrana semipermeable. Estas 10 patentes no revelan un núcleo que comprenda dos capas diferentes que contengan droga, donde cada capa provee una liberación controlada de droga a través de sus respectivos orificios en la membrana semipermeable.

La Patente Norteamericana Nº 5.543.155 otorgada a Fekete y col. revela un dispositivo osmótico con un núcleo bicapa rodeado por una membrana semipermeable con 15 dos orificios (o pasajes). El núcleo bicapa, sin embargo, comprende una primera capa de empuje que no contiene droga y una segunda capa que sí contiene. Los orificios pueden ubicarse en cualquier punto de la membrana semipermeable. Esta patente no revela un núcleo que contenga dos capas diferentes que contengan drogas, cada una emitiendo una liberación controlada de droga a través de sus respectivos orificios en la membrana 20 semipermeable.

Las Patentes Norteamericanas Nº 4.662.880 otorgada a Hamel y col., Nº 4.723.957, Nº 4.867.969 y Nº 4.971.790 otorgada a Magruder y col. revelan dispositivos osmóticos que comprenden un núcleo de una única capa rodeado por una membrana semipermeable que posee dos orificios opuestos. Un recubrimiento que contiene droga rodea además a la membrana semipermeable. Estas patentes no revelan un núcleo que 25 contenga dos capas diferentes que contengan drogas, cada una emitiendo una liberación controlada de droga a través de sus respectivos orificios en la membrana semipermeable.

La Patente Norteamericana Nº 4.624.847 otorgada a Ayer y col. revela un dispositivo osmótico que comprende una membrana semipermeable que rodea a un compartimiento que cobija un polímero que contiene la droga que crece en tamaño y libera la droga. La membrana semipermeable posee dos orificios opuestos para liberar la droga. Esta patente no revela un núcleo que contenga dos capas diferentes que contengan drogas,

cada una emitiendo una liberación controlada de droga a través de sus respectivos orificios en la membrana semipermeable.

Las Patentes Norteamericanas Nº 4.915.954 otorgada a Ayer y col. y Nº 4.814.181 otorgada a Jordan y col. revelan un dispositivo osmótico que contiene un núcleo bicapa rodeado por una membrana semipermeable. La primera capa comprende una primera droga que es liberada del núcleo rápidamente en un período de 2 minutos a 2 horas. La segunda capa comprende una segunda droga que es liberada del núcleo en una proporción controlada por un período de tiempo largo. Las capas del núcleo están en íntimo contacto y no están separadas por ninguna otra capa, lámina o membrana. La membrana semipermeable puede tener dos orificios, cada orificio adyacente a las dos capas del núcleo de manera tal que cada capa libere la droga por su respectivo orificio. Las Patentes otorgadas a Ayer y col. y Jordan y col. no revelan un dispositivo osmótico con un núcleo bicapa, donde las capas están en contacto una con la otra y en disposición laminar una respecto de la otra y donde cada capa provea una liberación controlada y prolongada de agentes activos.

La Patente Norteamericana Nº 4.455.143 otorgada a Theeuwes y col. revela un dispositivo osmótico que posee dos compartimentos definidos por una membrana semipermeable que los rodea y una partición entre ambos compartimentos. La membrana semipermeable posee dos orificios opuestos, uno para cada compartimiento. Cada compartimiento contiene una droga que es liberada en proporciones controladas a través de su respectivo orificio en la membrana que los rodea. La partición es necesaria y retiene su integridad durante la operación del dispositivo osmótico.

La Patente Norteamericana Nº 5.866.164 otorgada a Kuczynski y col. de Alza Corporation revela un dispositivo osmótico que posee un núcleo bicapa rodeado por una membrana semipermeable. No hay partición entre las capas. El núcleo incluye una capa que contiene droga y una capa de empuje; los pasajes en la membrana semipermeable sólo comunican la capa que contiene droga, pero no la capa de empuje, con el exterior del dispositivo. Este dispositivo osmótico fue específicamente diseñado para liberar la droga sólo en la capa que contiene droga y retener la droga en la capa de empuje.

Mientras que el arte previo revela una amplia variedad de dispositivos osmóticos, ninguno de ellos revela un dispositivo osmótico que provea una liberación controlada de al menos dos agentes activos, donde: a) el núcleo del dispositivo osmótico sea bicapa y

comprenda una primera composición farmacéutica con arreglo laminar a una segunda composición farmacéutica; b) las composiciones farmacéuticas están en contacto una con la otra; y c) la droga sea liberada de cada capa a través de un pasaje en la membrana que las rodea (recubrimiento).

5 Ninguno de los artes previos revela un dispositivo osmótico que comprenda un núcleo con capa dual, donde cada capa del núcleo emita una liberación controlada de su respectiva droga y donde las capas estén en íntimo contacto, por ejemplo las capas no están separadas por una partición, y donde no se requiere que ninguna de las capas sea una capa de empuje, *per se*.

10

#### SUMARIO DE LA INVENCION

La presente invención comprende una forma de dosificación oral que provee un dispositivo de liberación controlada de dos o más agentes activos. El núcleo del dispositivo osmótico es bicapa de manera tal que las dos capas están en íntimo contacto una con la otra. Cada capa contiene su respectiva composición farmacéutica que produce una liberación controlada de su respectivo agente activo. El núcleo está rodeado por una membrana que posee al menos uno o dos orificios preformados. Al menos un orificio en la membrana está en contacto con la primera capa del núcleo, y al menos un orificio de la membrana está en contacto con la segunda capa del núcleo. La primera composición farmacéutica produce una liberación controlada del primer agente activo a través de su respectivo primer pasaje/s preformado en la membrana semipermeable. La segunda composición farmacéutica produce una liberación controlada del segundo agente activo a través de su respectivo segundo pasaje/s en la membrana semipermeable. Las dos capas liberan sus respectivos agentes activos a través de bombeo osmótico. El primer y segundo pasaje pueden estar ubicados en cualquier punto de sus respectivas porciones en la membrana semipermeable; sin embargo, el primer y el segundo pasaje pueden estar opuestamente distribuidos. En una realización, la forma de dosificación incluye un único pasaje preformado a través del cual el primer y el segundo agente activo son liberados. En otra realización, la forma de liberación libera su respectivo agente activo a través de una combinación de difusión y bombeo osmótico.

20

Un aspecto de la invención provee un dispositivo osmótico de liberación controlada dual que comprende:

un núcleo que comprende una primera capa y una segunda capa, donde las capas están en arreglo laminar e íntimo contacto una con la otra; y

5 una membrana semipermeable que rodea al núcleo, donde la membrana comprende al menos dos pasajes preformados, donde al menos un primer pasaje está en comunicación con la primera capa y al menos un segundo pasaje está en comunicación con la segunda capa;

10 por lo cual la primera capa provee una liberación controlada de un primer agente activo a través de un primer pasaje de acuerdo con un primer perfil de liberación y la segunda capa provee una liberación controlada de un segundo y diferente agente activo a través de un segundo pasaje de acuerdo con un segundo perfil de liberación.

Realizaciones específicas de la invención incluyen aquellas donde: a) el perfil de liberación del primer agente activo se aproxima al perfil de liberación del segundo agente activo; b) el perfil de liberación del primer agente activo es diferente del perfil de liberación del segundo agente activo; c) el primer agente activo es liberado hacia la parte superior a media del tracto GI y el segundo agente activo es liberado hacia la parte superior a inferior del tracto GI de un mamífero al cual se le ha administrado el dispositivo osmótico dual; d) el primer y el segundo agente activo son liberados en forma concurrente, secuencial o superpuesta; e) el primer y segundo agente activo son utilizados para tratar la misma indicación; f) el primer agente activo es liberado hacia la parte superior a media del tracto GI y el segundo agente activo es liberado hacia la parte media a inferior del tracto GI de un mamífero al cual se le ha administrado; g) ninguna de las dos capas es una "capa de empuje"; h) el primer y segundo agente activo son utilizados para tratar diferentes signos y/o síntomas; y/o i) el primer y segundo agente activo son utilizados para tratar los mismos signos y/o síntomas.

25 Otro aspecto de la invención provee un dispositivo osmótico de liberación controlada dual que comprende:

un núcleo que comprende una primera capa que contiene un agente activo y una segunda capa que contiene un agente activo en contacto una con la otra; y

30 una membrana semipermeable que rodea al núcleo, donde la membrana semipermeable contiene al menos un pasaje preformado en comunicación con al menos una entre la primera y la segunda capa que contiene agente activo;

con lo cual el dispositivo osmótico provee una liberación controlada del primer agente activo a través de al menos un pasaje preformado a un primer ambiente de uso de acuerdo con un primer perfil de liberación y la segunda capa provee una liberación controlada del segundo agente activo a través de al menos un pasaje preformado a un segundo ambiente de uso de acuerdo con un segundo perfil de liberación

Realizaciones específicas de la invención incluyen aquellas en que: 1) las capas están dispuestas en forma apilada; 2) la segunda capa que contiene agente activo rodea a la primera capa que contiene agente activo; 3) el dispositivo osmótico comprende al menos un primer pasaje preformado en comunicación con la primera capa que contiene agente activo y al menos un segundo pasaje preformado en comunicación con la segunda capa que contiene agente activo; 4) la membrana comprende al menos un pasaje preformado en comunicación con la primera y la segunda capa que contienen agente activo; 5) la membrana comprende al menos dos pasajes preformados y al menos uno de los dos pasajes preformados está obturado con un material soluble en agua o erosionable en agua; 6) la membrana comprende al menos dos pasajes preformados, los cuales están obturados con un material soluble en agua o erosionable en agua, donde el material que obtura el primer pasaje puede ser el mismo o diferente del material que obtura el segundo pasaje; 7) el (los) pasaje(s) están obturados por el material que comprende un recubrimiento final externo; 8) el dispositivo osmótico además comprende uno o más recubrimientos interpuestos entre la membrana semipermeable y el núcleo; 9) el dispositivo osmótico además comprende uno o más recubrimientos externos a la membrana semipermeable; 10) el dispositivo osmótico además comprende un recubrimiento externo que rodea a la membrana, y la membrana comprende al menos un primer pasaje preformado y al menos un segundo pasaje preformado, donde el primer pasaje fue formado luego de la aplicación del recubrimiento externo a la membrana, y el segundo pasaje fue formado antes de la aplicación del recubrimiento externo a la membrana de manera tal que el segundo pasaje está obturado por el recubrimiento externo, y la liberación de la segunda droga comienza después de que la liberación de la primera droga haya comenzado; 11) el dispositivo osmótico además comprende un recubrimiento externo que rodea a la membrana, y la membrana comprende al menos un primer pasaje preformado y al menos un segundo pasaje preformado, donde el primer y el segundo pasaje fueron formados antes de la aplicación del recubrimiento externo a la membrana; y

el primer y el segundo pasaje están obturados por el recubrimiento externo; 12) el primer y el segundo agente activo son el mismo; 13) el primer y el segundo agente activo son diferentes; 14) el recubrimiento externo comprende uno o más agentes activos que son iguales o diferentes del primer y segundo agente activo; 15) el primer agente activo tiene una primera solubilidad en su ambiente de uso y el segundo agente activo tiene una segunda solubilidad en agua diferente en su ambiente de uso; 16) el primer y segundo ambiente de uso son diferentes; 17) el primer agente activo es más soluble en agua que el segundo agente activo; 18) el segundo agente activo es más soluble en agua que el primer agente activo; 19) el primer y segundo agente activo tienen similar solubilidad en agua; 10 y/o 20) el primer y segundo agente activo tienen distinta solubilidad en agua.

Otro aspecto de la invención provee un dispositivo osmótico que comprende:  
un núcleo que comprende una primera composición que comprende una primera droga y al menos un excipiente farmacéutico, y una diferente segunda composición que comprende una segunda droga y al menos un excipiente farmacéutico, donde la primera y 15 la segunda composición están en contacto una con la otra y dispuestas en forma apilada; y  
una membrana que envuelve el núcleo y que tiene al menos dos pasajes que permiten la liberación de la primera y la segunda droga del núcleo cuando el dispositivo osmótico es expuesto a un ambiente acuoso, donde al menos un primer pasaje está en comunicación con la primera composición y al menos un segundo pasaje está en 20 comunicación con la segunda composición.

Aún otro aspecto de la invención provee un dispositivo osmótico que comprende:  
un núcleo que comprende una primera composición que comprende oxibutinina y al menos un excipiente farmacéutico, y una segunda composición diferente que comprende una segunda droga, seleccionado del grupo que consiste de darifenacina, 25 duloxetina y tolterodina, y al menos un excipiente farmacéutico; y  
una membrana semipermeable que envuelve el núcleo y que posee al menos dos pasajes que permiten la liberación controlada de oxibutinina y la segunda droga del núcleo cuando el dispositivo osmótico es expuesto a un ambiente acuoso, donde al menos un pasaje está en comunicación con la primera composición y al menos un pasaje está en 30 comunicación con la segunda composición.

Realizaciones específicas de la invención incluyen aquellas donde: 1) el dispositivo osmótico provee un perfil de liberación de oxibutinina como está aquí

descripto; 2) el dispositivo osmótico provee un perfil de liberación de la segunda droga como está aquí descripto; 3) el dispositivo osmótico provee un perfil de concentración plasmática de oxibutinina como está aquí descripto; y/o 4) el dispositivo osmótico provee un perfil de concentración plasmática de la segunda droga como está aquí descripto.

5       Otro aspecto de la invención provee una forma de dosificación recubierta que comprende:

un núcleo que contiene oxibutinina, una segunda droga para el tratamiento de la incontinencia y al menos un excipiente farmacéutico, donde la segunda droga es seccionada del grupo que consiste de darifenacina, duloxetina y tolterodina; y

10      una pared que envuelve el núcleo.

Realizaciones particulares de la invención incluyen aquellas donde: 1) la pared es microporosa, permeable, semipermeable o impermeable; 2) la pared además comprende uno o más pasajes preformados para permitir la liberación de oxibutinina y la segunda droga cuando la forma de dosificación es expuesta a un ambiente acuoso; 3) la pared es una pared multicapa que comprende dos o más láminas que son independientemente seleccionadas en cada caso entre inerte y con droga; 4) las dos o más láminas son independientemente seleccionadas en cada caso entre microporosas, permeables, semipermeables o impermeables; y/o 5) las dos o más láminas son independientemente seleccionadas en cada caso entre soluble en agua y erosionable en agua.

20      Una realización más particular de la invención provee un dispositivo osmótico que comprende:

un núcleo que comprende una primera composición que comprende oxibutinina y al menos un excipiente farmacéutico, y una segunda composición diferente que contiene una segunda droga, seleccionada del grupo que consiste en darifenacina, duloxetina y tolterodina, y al menos un excipiente farmacéutico, donde la primera y la segunda composición están en contacto una con la otra y están dispuestas en forma apilada; y

25      una membrana semipermeable que envuelve el núcleo y que tiene al menos dos pasajes para permitir la liberación controlada de oxibutinina y la segunda droga del núcleo cuando el dispositivo osmótico es expuesto a un ambiente acuoso, donde al menos un pasaje está en comunicación con la primera composición y al menos un segundo pasaje está en comunicación con la segunda composición;

donde, cuando el dispositivo osmótico es expuesto a un ambiente acuoso, la oxibutinina es liberada de acuerdo con el perfil de liberación aquí descripto.

Otras realizaciones específicas de la invención incluyen aquellas donde: 1) el dispositivo osmótico provee un nivel plasmático de una única dosis de darifenacina suficiente para proporcionar una respuesta terapéutica deseada en un sujeto; 2) el dispositivo osmótico provee un nivel plasmático de una única dosis de oxibutinina en el rango de aproximadamente 4-7 o 1-10 ng por ml de plasma; 3) el dispositivo osmótico provee un nivel plasmático de una única dosis de tolterodina en el rango de aproximadamente 0.5-25 ng por ml de plasma; 4) el dispositivo osmótico comprende un recubrimiento final exterior a la membrana semipermeable; o 5) el dispositivo osmótico provee un nivel plasmático de una única dosis de duloxetina suficiente para proporcionar la respuesta terapéutica deseada en un sujeto.

La invención también provee un dispositivo terapéutico para la liberación de agentes activos farmacéuticamente, en un rango de solubilidades que va desde drogas levemente solubles a muy solubles, en una forma controlada, continua y aproximadamente estable, de orden cero preferentemente, o seudo cero orden, por un período de tiempo prolongado. Dependiendo, entre otras cosas, de los excipientes utilizados, el dispositivo osmótico también puede liberar drogas de acuerdo con perfiles de liberación de primer orden o seudo-primer orden. Además, el dispositivo osmótico puede proveer la liberación dirigida de una droga.

El dispositivo de la presente invención es opcionalmente provisto con un recubrimiento externo dispuesto en el exterior del dispositivo osmótico y que comprende uno o más agentes activos para la liberación inmediata en el ambiente de uso. El recubrimiento externo puede contener una carga de un agente activo del núcleo del dispositivo.

Otras características, ventajas y realizaciones de la invención se harán evidentes a aquellos con conocimientos normales en el arte con la descripción que sigue, los ejemplos que la acompañan y las reivindicaciones anexadas.

#### BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Los siguientes dibujos son parte de la presente especificación y han sido incluidos para ampliar la demostración de ciertos aspectos de la invención. La invención puede ser

mejor entendida con referencia a uno o más de estos dibujos en combinación con la detallada descripción de las realizaciones específicas aquí presentadas.

La Figura 1 muestra una vista en corte de un dispositivo de liberación de acuerdo con la presente invención.

5 La Figura 2 muestra una vista en corte de un dispositivo de liberación alternativo de acuerdo con la presente invención.

La Figura 3 muestra una vista en corte de un segundo dispositivo de liberación alternativo.

10 La Figura 4 muestra una vista en corte de un tercer dispositivo de liberación alternativo.

La Figura 5 muestra una vista en corte de un cuarto dispositivo de liberación alternativo.

La Figura 6 muestra un perfil de liberación *in vitro* de oxibutinina y tolterodina correspondiente a la liberación del dispositivo osmótico del Ejemplo 1.

15 La Figura 7 muestra un perfil de liberación *in vitro* de oxibutinina y darifenacina correspondiente a la liberación del dispositivo osmótico del Ejemplo 2.

La Figura 8 muestra un perfil de liberación *in vitro* de oxibutinina y darifenacina correspondiente a la liberación del dispositivo osmótico del Ejemplo 12.

20 La Figura 9 muestra una vista en corte de un quinto dispositivo de liberación alternativo.

La Figura 10 muestra una vista en corte de un sexto dispositivo de liberación alternativo.

La Figura 11 muestra una vista en corte de un séptimo dispositivo de liberación alternativo.

25 **DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN**  
Las formas de dosificación de la invención liberarán cada droga independientemente de acuerdo con un perfil de liberación controlado, sostenido, lento, a tiempos determinados, dirigido, de seudo-primer orden, de primer orden, de seudo-cero orden, de cero orden, y/o retardada. Los perfiles de liberación particulares del primer agente activo y del segundo agente activo en una forma de dosificación particular dependerán de la combinación específica del primer agente activo y del segundo agente

activo presentes y de los excipientes utilizados para fabricar la forma de dosificación. Por ejemplo, una forma de dosificación puede proveer: 1) una liberación controlada de la primera droga y una liberación controlada de la segunda; 2) una liberación sostenida de la primera droga y de la segunda droga por aproximadamente un día o un período de 5 aproximadamente 18-26 horas, y preferentemente 24 horas; 3) una liberación controlada y retardada de la primera droga y una liberación controlada pero no sustancialmente retardada de la segunda droga; 4) una liberación controlada y retardada de la segunda droga y una liberación controlada pero no sustancialmente retardada de la primera droga; 5) un perfil de liberación del primer agente activo aproximado al perfil de liberación del 10 segundo agente activo; 7) un perfil de liberación del primer agente activo diferente del perfil de liberación del segundo agente activo y/o 8) una liberación concurrente, secuencial o superpuesta del primer y segundo agente activo

El primer y segundo agente activo pueden ser formulados como sales farmacéuticamente aceptables. Como es aquí utilizado, "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a los derivados de los compuestos revelados, donde el compuesto terapéutico es modificado al hacer sales de ácidos o bases con los mismos. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, las sales minerales u orgánicas ácidas de oxibutinina. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no-tóxicas convencionales, por ejemplo, aquellas no-tóxicas de ácidos orgánicos e inorgánicos. Por ejemplo, estas sales no-tóxicas convencionales incluyen aquellas derivadas de ácidos inorgánicos como el clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfónico, sulfámico, fosfórico, nítrico y demás; y las sales preparadas de ácidos orgánicos como los aminoácidos, acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, malélico, hidroximalélico, fenilacético, glutámico, benzoico, 20 salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluensulfónico, metanosulfónico, etano disulfónico, oxálico, isotiónico, y otros conocidos por aquellos con conocimientos comunes en el arte. Para compuestos acídicos, la sal puede incluir un contraíón en base a amina (amina primaria, secundaria, terciaria o cuaternaria), un catión de metal alcalino, o un catión metálico. Listados de sales apropiadas se encuentran en textos tales como 25 Remington's Pharmaceutical Sciences, 18<sup>va</sup> Ed. (Alfonso R. Gennaro, ed.; Mack Publishing Company, Easton, PA, 1990); Remington: the Science and Practice of Pharmacy 19<sup>ma</sup> Ed.(Lippincott, Williams & Wilkins, 1995); Handbook of Pharmaceutical

5 Excipients, 3<sup>ra</sup> Ed. (Arthur H. Kibbe, ed.; Amer. Pharmaceutical Assoc., 1999); the Pharmaceutical Codex: Principles and Practice of Pharmaceutics 12<sup>da</sup> Ed. (Walter Lund ed.; Pharmaceutical Press, London, 1994); The United States Pharmacopeia: The National Formulary (United States Pharmacopeial Convention); y Goodman and Gilman's: the Pharmacological Basis of Therapeutics (Louis S. Goodman and Lee E. Limbird, eds.; McGraw Hill, 1992), cuyos contenidos íntegros se incorporan aquí como referencia.

10 La frase "farmacéuticamente aceptable" es empleada aquí para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones, y/o formas de dosificación que, dentro del alcance del juicio médico, son apropiados para el uso en contacto con tejidos de seres humanos y animales sin riesgo de excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, u otros 15 problemas o complicaciones, commensurables con una relación razonable de riesgo / beneficio.

15 Las formas de dosificación en tabletas útiles en la presente invención incluyen, a modo de ejemplo y sin ser limitantes, tabletas por compresión, tabletas con capas, dispositivos osmóticos en tabletas, tabletas recubiertas, tabletas recubiertas entéricas, tabletas centradas (tabletas que poseen otra tableta dentro), tabletas de liberación prolongada, tabletas de liberación lenta, y tabletas moldeadas.

20 La Figura 1 muestra una forma de dosificación de liberación controlada (1) que incluye un núcleo bicapa, donde la primera capa que contiene el agente activo (4) está en arreglo laminar (dispuestas en forma apilada) con respecto a la segunda capa que contiene el agente activo (6). El núcleo está rodeado por una pared (3) que posee al menos dos pasajes preformados (5, 7). El pasaje (5) está en comunicación con la primera capa que contiene el agente activo (4), y el pasaje (7) está en comunicación con la segunda capa que contiene el agente activo (6). La forma de dosificación también incluye un recubrimiento 25 externo opcional (2). Como se muestra de ejemplo en esta realización, los pasajes (5, 7) son realizados después de que el recubrimiento externo (2) es colocado sobre la pared (3).

30 La pared (3) puede ser microporosa, permeable, impermeable o semipermeable. Con "microporosa" se hace referencia a una membrana que permite la liberación de los agentes activos del núcleo por difusión a través de microporos o poros en la membrana circundante. Con "permeable" se hace referencia a que la pared permite el pasaje de fluido y de ingrediente(s). Con "impermeable" se hace referencia a que la pared no permite el pasaje de ningún fluido o ingrediente(s). Con membrana "semipermeable" se hace

referencia a una membrana que permite la entrada de un líquido desde el exterior del dispositivo de liberación al interior del dispositivo de liberación, mientras que al mismo tiempo permite la liberación del agente activo del núcleo por bombeo osmótico a través del pasaje preformado en la membrana semipermeable. La pared puede mantener o perder su integridad física durante el uso. La permeabilidad y estabilidad física de la pared dependen de los materiales que se empleen en su construcción.

El recubrimiento externo (2) es opcional y puede ser inerte, es decir, excluir cualquier agente activo, o puede contener a uno o más agentes activos, por ejemplo, un recubrimiento que contiene droga. El recubrimiento externo puede mantener o perder su integridad física durante el uso, es decir, el recubrimiento puede ser soluble en agua o erosionable en agua. La estabilidad física de la pared depende de los materiales que se empleen en su construcción. Si el recubrimiento externo contiene un agente activo, la velocidad de liberación del agente activo puede ser rápida, inmediata, controlada, retardada, lenta, sostenida, a tiempo determinado o dirigida. El recubrimiento externo también puede incluir una carga de dosis del primer y/o segundo agente activo en el núcleo de la forma de dosificación.

El núcleo libera el primer y segundo agente activo; sin embargo, la velocidad de liberación está determinada por la composición de la capa en que cada una se encuentra, la composición de la pared (3) y la composición del recubrimiento externo opcional (2). Por ejemplo, cuando la pared (3) es semipermeable o impermeable, la forma de dosificación proveerá una liberación controlada de ambos agentes activos. Cuando la pared (3) es permeable o microporosa, la forma de dosificación proveerá una liberación más rápida y menos controlada de ambos agentes activos. Generalmente, la velocidad de liberación de los agentes activos del núcleo se incrementa conforme aumenta la permeabilidad de la pared (3).

A diferencia de otros dispositivos osmóticos conocidos, las capas del núcleo en el dispositivo osmótico (1) pueden ser adyacentes y estar en íntimo contacto una con la otra. Cada capa (4, 6) libera su droga a una velocidad controlada. Sorprendentemente, el dispositivo osmótico no necesita una capa de empuje, es decir, una capa que absorba agua y se expanda, con el fin de liberar droga desde cada capa o desde las superficies opuestas del dispositivo osmótico. Asimismo, el dispositivo osmótico, inesperadamente, no requiere

una partición entre las capas (4, 6) del núcleo con el fin de liberar droga desde cada capa o desde las superficies opuestas del dispositivo osmótico.

Ejemplos de formulaciones de la forma de dosificación (1) se detallan en los Ejemplos 1 y 2, donde la forma de dosificación es un dispositivo osmótico que incluye un recubrimiento externo (2) inerte y soluble en agua o un recubrimiento externo (2) erosionable que no contiene droga. El dispositivo osmótico del Ejemplo 1 incluye dos composiciones diferentes en el núcleo, que está rodeado por una membrana semipermeable. La primera composición comprende oxibutinina mientras que la segunda composición comprende tolterodina. Cuando el dispositivo osmótico se encuentra en un ambiente acuoso, provee una liberación controlada de oxibutinina y tolterodina.

La forma de dosificación (1) también puede incluir: a) el recubrimiento externo (2) como un recubrimiento que contiene droga, que contenga oxibutinina y una segunda droga en una forma de liberación rápida o inmediata; b) la pared (3) como una pared erosionable o soluble en agua; y c) el núcleo como un núcleo de liberación controlada, lenta o sostenida, que contenga los agentes activos. Si bien el núcleo está representado en las figuras 1 a 5 como un núcleo bicapa (en forma apilada), la invención incluye realizaciones donde el núcleo está comprimido en una lámina concéntrica de manera tal que el primer agente activo se encuentra en el núcleo central interior y el segundo agente activo se encuentra en la lámina que rodea el núcleo interior (ver Fig. 9-10).

El pasaje del dispositivo (1) puede estar en comunicación con ambas capas del núcleo. El pasaje (8) se extiende a través del recubrimiento externo (2) y la pared (3) y comunica el exterior del dispositivo con ambas composiciones (4, 6) del núcleo. Al emplear este tipo de construcción, el dispositivo puede liberar ambos agentes activos simultáneamente a través de un sólo pasaje.

Las cantidades relativas de cada agente activo liberadas en un momento dado pueden ser controladas cambiando la ubicación del (de los) pasaje(s) en la pared (3). Por ejemplo, si la primera (4) y la segunda (6) composición tienen las mismas propiedades de liberación y el dispositivo incluye un solo pasaje (5) centrado en la composición (4), el dispositivo (1) liberará una mayor porción de la primera composición (4) antes de liberar nada de la composición (6). Si la primera (4) y la segunda (6) composición tienen las mismas propiedades de liberación y el dispositivo incluye un solo pasaje (5) en comunicación con la composición (4) y próximo pero no en directa comunicación con la

composición (6), el dispositivo (1) liberará solo una pequeña porción de la primera composición (4) para el momento en que comience a liberar la segunda composición (6).

Las cantidades relativas de cada agente activo liberadas en un momento dado pueden ser controladas empleando composiciones que provean perfiles de liberación predeterminados. Por ejemplo, si cada composición (4, 6) tiene su propio pasaje (5, 7, respectivamente) ubicado según se muestra en la FIG. 1, el dispositivo proveerá una liberación más rápida de la droga en la composición (4) si la composición (4) posee un perfil de liberación controlado de 12 horas y la composición (6) posee un perfil de liberación controlado de 24 horas. Ninguna de las composiciones del núcleo está diseñada para una liberación rápida del agente activo.

Donde la composición (4) incluye un polímero de liberación entérica y la composición (6) no, el dispositivo (1) puede proveer una liberación retardada y controlada de la droga en la composición (4) y una liberación controlada pero no sustancialmente retardada de la droga en la composición (6).

La FIG.2 representa una realización alternativa de una forma de dosificación de liberación controlada de acuerdo con la invención. La forma de dosificación (10) incluye un núcleo que comprende una primera composición (13) dispuesta en forma apilada con una segunda composición (15), donde el núcleo está rodeado por un recubrimiento interno (12) y luego por una pared (11). La primera composición (13) contiene un primer agente activo y la segunda composición (15) contiene un segundo agente activo. El recubrimiento interno (12) puede ser un recubrimiento inerte, de velocidad de liberación controlada, entérico, microporoso, permeable, semipermeable, de liberación retardada, soluble en agua o erosionable en agua. La pared (11) puede ser una pared microporosa, impermeable, semipermeable o impermeable. El recubrimiento interno (12) y la pared (11) tienen composiciones diferentes. La pared (11) incluye una pluralidad de pasajes (14, 16). Los pasajes (14) permiten la liberación del primer agente activo del núcleo. Los pasajes (16) permiten la liberación del segundo agente activo del núcleo. En una realización, la pared es una pared semipermeable, el recubrimiento interno es un recubrimiento inerte y soluble en agua o erosionable en agua, y la forma de dosificación provee una liberación controlada concurrente del primer y segundo agente activo. Aunque no está representado en la FIG.2, los pasajes (14, 16) pueden extenderse a través de la pared (11) y del recubrimiento interno (12).

Cuando el recubrimiento interno (12) es un recubrimiento de liberación controlada, controlará la velocidad de liberación del primer y segundo agente activo. Cuando el recubrimiento interno (12) es un recubrimiento de liberación entérica, retardará la liberación de los agentes activos hasta que la forma de dosificación haya alcanzado a la 5 porción del tracto gastrointestinal por debajo del estómago, como por ejemplo, el ileón, el duodeno, el yeyuno, los intestinos, el colon y/o el recto. Cuando el recubrimiento interno (12) es un recubrimiento microporoso controlará la liberación de drogas del núcleo de manera dependiente de la porosidad del recubrimiento, de tal forma que la velocidad de liberación de droga se incrementará conforme la porosidad del recubrimiento microporoso 10 aumente. Ninguno de los agentes activos es liberado en forma rápida del núcleo.

Como está representado, los pasajes (14, 16) no están bloqueados por material soluble o erosionable en agua, ya que no se ha recubierto la pared (11) con material adicional después de perforar los pasajes.

La FIG.3 representa una forma de dosificación de liberación controlada (20) que 15 comprende un núcleo bicapa que posee una primera (27) y una segunda (25) capa que contienen droga. El núcleo está rodeado por una pared (23), que luego está rodeada por un recubrimiento interno inerte (22) que no contiene droga. El recubrimiento externo inerte o que contiene droga (21) rodea al recubrimiento interno. El recubrimiento interno (22) es similar a y puede incluir las mismas características del recubrimiento interno (12) de la 20 forma de dosificación (10). El recubrimiento externo (21) es similar a y puede incluir las mismas características del recubrimiento externo (2) de la forma de dosificación (1). La forma de dosificación (20) provee una liberación controlada del primer agente activo a través del (de los) pasaje(s) (26) y una liberación controlada del segundo agente activo a través del (de los) pasaje(s) (24).

25 Los pasajes (24, 26) están obturados por el mismo material utilizado para formar el recubrimiento interno (22), ya que el recubrimiento interno es aplicado a la pared (23) después de que los pasajes han sido perforados a través de la pared (23).

Cuando el recubrimiento externo (21) contiene una o más drogas y el 30 recubrimiento (22) es inerte y soluble en agua y/o erosionable en agua, la forma de dosificación proveerá una liberación retardada de ambas drogas del núcleo. Lo extenso del retraso puede ser tan corto como un minuto o tan largo como muchas horas. Por ejemplo, el retraso puede ser de 0.5-5.0 horas o 1.0-3.0 horas.

La FIG.4 representa una tableta bicapa (30) que comprende una primera composición (31) y una segunda composición diferente (32), donde la tableta incluye un recubrimiento externo (33). El recubrimiento (33) puede ser similar a y puede incluir las mismas características del recubrimiento externo (2) o (21), el recubrimiento interno (12) o (22) o la pared (3), (11) o (23). Por ende, la forma de dosificación (30) puede proveer una liberación controlada, sostenida, lenta o extendida de los agentes activos, opcionalmente en una forma de liberación entérica o retardada.

La pared (33) puede ser una pared multicapa que comprenda a dos o más láminas. En cada caso, una lámina puede ser soluble en agua o erosionable en agua y/o permeable, semipermeable, impermeable o microporosa y/o inerte o que contiene droga. La pared puede comprender de una a seis láminas.

La FIG. 5 representa un dispositivo osmótico (40) que comprende un núcleo bicapa rodeado por una membrana semipermeable (42), que luego es rodeada por un recubrimiento externo que contiene droga (41). El dispositivo osmótico tiene dos tipos diferentes de pasajes preformados. El (los) pasaje(s) (44), que comunican la capa del núcleo que contiene droga (43) con el exterior del dispositivo, está formado después de que el recubrimiento externo ha sido aplicado sobre la membrana semipermeable. El (los) pasaje(s) (46) están formados antes de que el recubrimiento externo haya sido aplicado a la membrana semipermeable. Por lo tanto, el (los) pasaje(s) (46) están bloqueados por el mismo material utilizado para formar del recubrimiento externo (41). En virtud de esta construcción, este dispositivo comenzará a liberar el agente activo de la capa (43) antes de que empiece a liberar droga de la capa (45). El período de retraso en la liberación del agente activo de la capa (45) está relacionado con la cantidad de tiempo que le toma al recubrimiento externo (41) en disolverse o erosionar: cuanto más tarde en disolverse o erosionar, más largo será el período de tiempo de retraso para la liberación del agente activo en la capa (45) a través del pasaje (46). El dispositivo osmótico (40), por lo tanto, provee una liberación controlada del agente activo de la capa (43), donde la liberación comienza poco después de la exposición del dispositivo al ambiente de uso, y una liberación controlada y retardada del agente activo de la capa (45), donde la liberación comienza después de que la liberación de la capa (43) ya haya comenzado.

Las FIGS. 9 y 10 representan realizaciones de formas de dosificación de liberación controlada donde las capas del núcleo son sustancialmente concéntricas. La

5 forma de dosificación (50) comprende una membrana (51) que rodea al núcleo bicapa. El núcleo comprende un núcleo interior (53), que comprende un primer agente activo, y una segunda capa (52) que encierra al núcleo interior e incluye un segundo agente activo diferente. El núcleo puede ser de cualquier forma. El pasaje preformado pasa a través de la membrana y está en contacto con el núcleo. La realización de la FIG. 9 es particularmente adecuada para proveer una liberación levemente retardada del segundo agente activo. La geometría (forma) de la primera y segunda composición y/o de la combinación particular de excipientes puede ser modificada para producir perfiles de liberación particulares de cada agente activo.

10 15 La forma de dosificación (55) también comprende una membrana (56) que rodea un núcleo bicapa. El núcleo incluye un núcleo interior (58), que comprende un primer agente activo, y una segunda capa (57) que rodea (envuelve) el núcleo interior y comprende un segundo agente activo diferente. El núcleo puede ser de cualquier forma. El pasaje preformado pasa a través de la membrana y está en contacto con la segunda composición (57). La realización de la FIG. 10 es particularmente adecuada para proveer una liberación retardada moderada a sustancial del primer agente activo.

20 La FIG. 11 representa una realización de una forma de dosificación donde la primera y segunda composición se encuentran de manera apilada; sin embargo, su geometría ha sido modificada para efectuar una liberación particular de cada droga. Por ejemplo, la superficie entre las dos composiciones no es lisa como lo es en las otras realizaciones.

25 30 En las realizaciones de la invención que incluyen más de un pasaje preformado, la cantidad liberada de cada agente activo por el pasaje puede variar en el tiempo. Por ejemplo, la forma de dosificación (1) de la FIG. 1 inicialmente libera la composición con el primer agente activo (4) desde su respectivo pasaje adyacente (5) y la composición con el segundo agente activo (6) desde su respectivo pasaje adyacente (7). Sin embargo, luego de un cierto período de tiempo expuesto al ambiente de uso, porciones del núcleo ya no están en contacto con la membrana que lo rodea (3) debido a la erosión y/o disolución del núcleo en su superficie. Como resultado, el fluido que se acumula entre el núcleo y la membrana contiene ambos agentes activos. Por lo tanto, cantidades de cada droga pueden ser liberadas por cada pasaje. Por otro lado, la forma de dosificación (55) de la FIG. 10 provee un comportamiento completamente diferente. En este caso, la composición con el

primer agente activo (58) es liberada de una manera retardada sólo después de que una porción de la composición con el segundo agente activo (57) ha sido liberado. Esto ocurre porque la composición con el segundo agente activo está expuesta primera al fluido porque se encuentra adyacente al pasaje, mientras que la composición con el primer agente activo es expuesta después y está separada del pasaje. La forma de dosificación (55) puede, por lo tanto, ser considerada como un sistema de liberación retardado, a tiempo determinado, dirigido, entérico o colónico que no requiere un pH reconocido, dependiente de la liberación entérico o colónica de los polímeros, para proveer un liberación entérica o colónica de la composición con el primer agente activo.

La oxibutinina se encuentra comercialmente disponible como base libre o en su forma de clorhidrato en Abbott Laboratories Pharmaceutical Division (Estados Unidos), Seloc AG (Francia), Sifa Ltd, (Irlanda), Orgamol SA, Synkem Div. Plasto SA, Cedex (Francia), Gruppo Lepetit SA, Garessio (Italia) y Juzen Chemical Co. Ltd. La invención provee la administración de oxibutinina en sus formas de base libre, racémica, enriquecida ópticamente, ópticamente pura (R)- o (S)-, y/o sales aceptables farmacéuticamente. Las formas ópticamente puras y ópticamente enriquecidas de oxibutinina están disponibles en Sepracor (Estados Unidos). La oxibutinina también puede ser incluida en una forma de prodroga o en forma de metabolito (desetiloxibutinina). A menos que sea especificado, el término oxibutinina se refiere a todas las formas de oxibutinina que se han descripto más arriba.

La oxibutinina está disponible en formas de dosificación en tabletas de dispositivos osmóticos de liberación controlada llamadas DITROPANT™ XL de Alza Corporation (Palo Alto, CA) y llamadas DITROPAN™ UD de Osmodex (Buenos Aires, Argentina), y como una forma de dosificación en tabletas de dispositivo no-osmótico llamada CYSTRINT™ CR de Leiras OY (Finlandia). La oxibutinina es liberada de estas formas de dosificación en tabletas a una velocidad controlada durante un período de alrededor de 24 horas. Las formas de dosificación de liberación controlada de oxibutinina también pueden ser manufacturadas de acuerdo con las solicitudes de patentes y patentes, extranjeras y de los Estados Unidos, incorporadas aquí como referencia, y en particular de acuerdo con las Patentes Norteamericanas Nº 5.399.359, Nº 5.912.268, Nº 5.840.754, y Nº 5.674.895, las solicitudes de Patentes Japonesas Nº 9.388 y Nº 163.901. Las formas de dosificación de liberación controlada que contienen oxibutinina también pueden ser

5 preparadas de acuerdo con Nilsson y col. (*Neurorol. Urodyn.* (1997), 16(6), pag. 533-42), las Publicaciones Internacionales Nº WO 95/23.593, y Nº WO 96/12.477 y la Patente Norteamericana Nº 5.368.861, cuyos contenidos íntegros se incorporan aquí como referencia. Estas formas de dosificación pueden ser modificadas de acuerdo con la presente invención para incluir una segunda droga para el tratamiento de la incontinencia. Las formas de 10 dosificación de liberación controlada también pueden ser manufacturadas de acuerdo con los ejemplos que aquí se presentan.

Las drogas útiles para el tratamiento de la incontinencia incluyen darifenacina, tolterodina, amitriptilina, atropina, propantelina, imipramina, terodilina, dicicloamina, flurbiprofeno, nitroflurbiprofeno (HCT-1026), hiosciamina, trosplum, duloxetina, resiniferatoxina, desmopresina, propiverina, midodrina, glicopirrolato, KRP-197, y otras conocidas por aquellos con conocimientos comunes en el arte. Otras drogas apropiadas para el tratamiento de la incontinencia incluyen los compuestos de histamina y serotonina como se los detalla en la Patente Norteamericana Nº 5.877.198; el 1,2-diamino derivados 15 de ciclobuteno 3-4 dionas de la Patente Norteamericana Nº 5.506.252, por ej., (R)-4-[3,4-dioxo-2-(1,2,2-trimetil-propilamino)-ciclobut-1-enilamino]-3-etil-benzonitrilo; los derivados pirrólicos de la Patente Norteamericana Nº 6.172.102; los 4,5-diamino derivados de (1H)-pirazoles de la Patente Norteamericana Nº 6.172.222; los agonistas selectivos de la vasopresina V2 de la Patente Norteamericana Nº 6.194.407; los derivados 20 de la (+)-venlafaxina de la Patente Norteamericana Nº 6.197.828; los (R,R)-glicopirrolatos enantiomericamente enriquecidos como son revelados en la Patente Norteamericana Nº 6.204.285; los (R)-trihexifenidilos enantiomericamente enriquecidos como son revelados en la Patente Norteamericana Nº 6.207.681; los ésteres sustituidos, 25 amidas y cetonas con propiedades relajantes del músculo liso de la Patente Norteamericana Nº 6.207.852; los derivados tropónicos de la Patente Norteamericana Nº 6.221.868; los compuestos agonistas del adrenoreceptor- $\alpha_{1L}$  revelados en la Patente Norteamericana Nº 6.268.389, por ej., 2-(3-dimetilamino-2-metilfenilimino)-imidazolidina; 2-(6-bromo-3-dimetilamino-2-metilfenilimino)imidazolidina; 2-(5-amino-2-cloro-4-dimetilamino-2-metilfenilimino)imidazolidina; 2-(2-cloro-5-trifluorometilfenilamino)imidazolidina, 2-(3-amino-2-metilfenilimino)-imidazolidina, 2-(6-cloro-3-dimetilamino-2-metilfenilimino)imidazolidina y tiamenidina; los N-óxidos de 30 piridina tricíclica de la Patente Norteamericana Nº 6.235.900; los compuestos 4-[(2-tert-

butilamino-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-metil]-3-cloro-benzonitrilo y 3-(2,3-dicloro-6-metil-benzilamino)-4-(1,1-dimetil-propilamino)-ciclobut-3-ene-1,2-diona revelados en la Publicación Internacional PCT Nº WO 98/11888; los análogos del ácido glutámico y el ácido gama-aminobutírico revelados en la Publicación Internacional PCT Nº WO 00/61135; el derivado 1-amino etilindol revelado en la Publicación Internacional PCT Nº WO 00/61554; los derivados quinolinomorfinanos revelados en la Publicación Internacional PCT Nº WO 01/05795; los compuestos 5-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridina, 5-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)-1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridina como son detallados en la Publicación Internacional PCT Nº WO 01/13918; los compuestos (+)-tramadol, O-demetyl-tramadol, (+)-O-demetyl-tramadol, O-desmetil-N-mono-desmetil-tramadol, (+)-O-desmetil-N-mono-desmetil-tramadol como son detallados en la Publicación Internacional Nº WO 01/24783, y los derivados quinolinoisoquinolínicos detallados en la Publicación Internacional PCT Nº WO 01/40225. Otras drogas apropiadas para el tratamiento de la incontinencia figuran en las Publicaciones Internacionales PCT Nº WO 98/09948, Nº WO 99/52856, Nº WO 00/02846, Nº WO 01/02406, Nº WO 01/27104, Nº WO 01/36375, Nº WO 01/36418, Nº WO 01/47503, Nº WO 01/600352. Otras drogas apropiadas para el tratamiento de la incontinencia se detallan en las Patentes Norteamericanas Nº 6.159.998, Nº 6.172.041, Nº 6.194.447, Nº 6.218.404, y Nº 6.248.549, cuyas contenidos íntegros se incorporan aquí como referencia. Estas drogas pueden ser incluidas como la segunda droga en la presente composición farmacéutica. Las segundas drogas para el tratamiento de la incontinencia preferidas incluyen la darifenacina, la duloxetina y la tolterodina.

La darifenacina puede ser empleada para tratar el síndrome del intestino irritable y la incontinencia urinaria. La darifenacina puede ser hecha de acuerdo con el procedimiento revelado por Pfizer (Patente Europea Nº 388.054 (1990) o Graul y col. (*J. Drugs Future* (1996), 21(11), 1105-1108). La darifenacina está disponible en la forma (R)-(S)-, ópticamente enriquecida y racémica, tanto como base libre o en su forma de sal. La darifenacina también puede ser incluida en forma de prodroga o en su forma de metabolito. A menos que sea especificado, el término darifenacina se refiere a todas las formas de darifenacina más arriba descriptas. La darifenacina es generalmente administrada en una dosis de 5-75 mg por día.

La tolterodina puede ser hecha de acuerdo con el procedimiento revelado por KabiVitrum (Patente Europea N° 325.571 (1989)) o Andersson y col. (*J. O. C.* (1998), 63, 8067-8070). La tolterodina está disponible en las formas (R)-, (S)-, ópticamente enriquecida y racémica tanto como en su forma de base libre o como sal. La tolterodina 5 también puede ser incluida en una forma de prodroga o en su forma de metabolito (como PNU-200577; (R)-N,N-diisopropil-3-(2-hidroxi-5-hidroximethylfenil)-3-fenilpropilamina). A menos que sea especificado, el término tolterodina se refiere a todas las formas de tolterodina más arriba descriptas. La tolterodina es generalmente administrada en una dosis de 2 a 4 o 0.5 a 5 mg diarios.

10 En el Ejemplo 1 se describen las formulaciones de dispositivo osmótico que contienen oxibutinina (2,5, 5 y 10 mg) y tolterodina (1 y 2 mg). La oxibutinina y la tolterodina se encuentran en capas apiladas separadas en el núcleo del dispositivo osmótico.

15 La FIG. 6 incluye un perfil de disolución de oxibutinina y tolterodina mientras son liberadas del dispositivo osmótico del Ejemplo 1. Los datos de disolución se obtienen en un aparato de paletas (USP tipo 2) operado a 100 rpm utilizando agua destilada a 37°C como medio de disolución. Los perfiles de liberación de la oxibutinina y la tolterodina de la formulación del Ejemplo 1 son generalmente descriptos como sigue:

Tiempo (hs)	Oxibutinina Liberada			Tolterodina Liberada		
	Promedio (%)	Rango (%)		Promedio (%)	Rango (%)	
		Min	Max		Min	Max
1	2	0	10	3	0	12
3	12	5	25	17	3	25
5	22	17	36	29	17	36
7	33	20	50	43	31	50
9	-	-	-	57	49	66
11	56	40	70	69	61	76
15	73	58	84	82	74	90
19	81	70	89	-	-	-
24	85	76	100	89	76	100

20

Los perfiles de disolución de oxibutinina y tolterodina se aproximan uno al otro; sin embargo, la tolterodina tiene una velocidad de liberación un poco más rápida. Aunque no se muestra en la FIG. 6, se puede hacer que la tolterodina alcance aproximadamente

una completa disolución alrededor de las 16 horas, y que la oxibutinina alcance aproximadamente su completa disolución alrededor de las 20 horas.

En el Ejemplo 2 se describen las formulaciones de dispositivo osmótico que contienen oxibutinina (5 y 10 mg) y darifenacina (5 y 10 mg). La oxibutinina y la 5 darifenacina se encuentran en capas apiladas separadas en el núcleo del dispositivo osmótico.

La FIG. 7 incluye un perfil de disolución para la oxibutinina y la darifenacina mientras son liberadas del dispositivo osmótico que se muestra en el Ejemplo 2. Los datos de disolución se obtienen en un aparato de paletas (USP tipo 2) operado como se ha indicado arriba. Los perfiles de liberación de la oxibutinina y la darifenacina de la 10 formulación del Ejemplo 2 son generalmente descriptos como sigue:

Tiempo (hs)	Oxibutinina Liberada			Darifenacina Liberada		
	Promedio (%)	Rango (%)		Promedio (%)	Rango (%)	
		Min	Max		Min	Max
1	2	0	10	5	0	12
3	12	5	25	25	10	35
7	33	20	50	55	25	65
11	56	40	70	75	45	89
15	73	58	84	90	74	98
19	81	70	89	-	-	-
24	85	76	100	95	89	100

La darifenacina tiene una velocidad de liberación un poco más rápida. Aunque no 15 se muestra en la FIG. 7, se puede hacer que la darifenacina alcance aproximadamente su completa disolución alrededor de las 18 horas, y que la oxibutinina alcance aproximadamente su completa disolución alrededor de las 22 horas.

En el Ejemplo 4 se describen las formulaciones de dispositivo osmótico que contienen oxibutinina (5 y 10 mg) y darifenacina (5 y 10 mg). La oxibutinina y la 20 darifenacina se encuentran en capas apiladas separadas en el núcleo del dispositivo osmótico.

La FIG. 8 incluye un perfil de liberación para la oxibutinina y la darifenacina mientras son liberadas del dispositivo osmótico del Ejemplo 4. Los datos de disolución se obtienen en un aparato de paletas (USP tipo 2) operado como se ha indicado más arriba.

Los perfiles de liberación de la darifenacina y la oxibutinina de la formulación del Ejemplo 4 son generalmente descriptos como sigue:

Tiempo (hs)	Oxibutinina Liberada			Darifenacina Liberada		
	Promedio (%)	Rango (%)		Promedio (%)	Rango (%)	
		Min	Max		Min	Max
1	2	0	10	1	0	5
3	12	5	25	5	0	15
7	33	20	50	25	10	45
11	56	40	70	51	29	74
15	73	58	84	68	52	84
19	81	70	89	79	60	89
24	85	76	100	93	80	100

5 La darifenacina y la oxibutinina poseen aproximadamente el mismo perfil de disolución, pero la oxibutinina tiene una velocidad de liberación un poco más rápida y una cantidad total liberada a las 24 horas un poco más baja. Aunque no se muestra en la FIG. 8, se puede hacer que la darifenacina alcance aproximadamente su completa disolución alrededor de las 24 horas, y que la oxibutinina alcance aproximadamente su completa 10 disolución alrededor de las 20 horas.

En una realización particular la forma de dosificación de liberación controlada proveerá cantidades efectivas del agente activo por un período no menor a las 18 horas y no mayor a las 30 horas, o no menor a las 20 horas y no mayor a las 28 horas, o no menor 15 a las 22 horas y no mayor a las 24 horas. El artesano con conocimientos comunes comprenderá que el período de tiempo de la administración de una sola unidad de dosis podría ser insuficiente para mantener los niveles plasmáticos terapéuticos del agente activo por 24-30 horas y que múltiples unidades de dosis administradas sobre un número igual de días puede requerirse para mantener los niveles plasmáticos terapéuticos del agente activo 24-30 horas.

20 Dependiendo de la combinación particular de excipientes utilizados, una forma de dosificación de liberación controlada proveerá independientemente los perfiles generales de liberación esperados del agente activo que sean pH-dependientes o pH-independientes; controlados por difusión o por disolución; de seudo-cero orden, de cero orden, de seudo-

primer orden, o de primer orden; o de liberación lenta, retardada, a tiempos determinados, o sostenida o sino controlada.

Todas las formulaciones de la invención proveerán niveles suficientes de cada agente activo por al menos un período de tiempo predeterminado para proveer la respuesta terapéutica deseada.

El recubrimiento externo puede ser aplicado a la superficie de una tableta de acuerdo con los métodos conocidos por aquellos con conocimientos comunes en el arte. Estos métodos incluyen, por ejemplo, la aplicación de sólidos en solución o en suspensión a través del uso de un rociador que los rocíe uniformemente sobre el núcleo o mediante el empleo de compresión o cualquier otro método apropiado conocido por aquellos con conocimientos comunes en el arte. El recubrimiento externo puede comprender polivinilpirrolidona (PVP) y polietilenglicol (PEG) y puede además comprender materiales como, a modo de ejemplo y sin ser limitantes, hidroxipropilmelcelulosa (HPMC), etilcelulosa (EC), hidroxietilcelulosa (HEC), carboximetilcelulosa de sodio (CMC), éster copolímero de dimetilaminoetil metacrilato - ácido metacrílico, copolímero de etilacrilato - metilmetacrilato (GA-MMA), C-5 o 60 SH-50 (Shin-Etsu Chemical Corp.) y otras combinaciones de los mismos. El recubrimiento externo también puede contener agentes que ayudan a la disolución, modificadores de estabilidad, y mejoradores de la bioabsorción.

Cuando el recubrimiento externo comprende una combinación de materiales, las cantidades y proporciones relativas de estos materiales pueden ser tan variados como se desee. Por ejemplo, cuando el recubrimiento externo contiene PVP y PEG, la proporción PVP:PEG generalmente estará entre alrededor de 1-65% en peso de PVP: alrededor de 0,1-30% en peso de PEG, basado en el peso del recubrimiento externo.

Cuando un agente activo está presente en el recubrimiento externo, está presente en una cantidad de proporciones aproximadas de 0,1 a 99% en peso del recubrimiento. Este amplio rango provee una gran latitud en el diseño y la aplicación de la primera tableta. Aquellos con conocimientos comunes en el arte apreciarán que la cantidad particular de droga empleada variará de acuerdo con, entre otras cosas, el comportamiento farmacocinético deseado en un mamífero. Por ejemplo, si se desea que el impulso inicial de liberación de droga sea pequeño, entonces el recubrimiento externo podría incluir alrededor de 0,01 mg a alrededor de 0,5 mg de droga. Si se desea que el impulso inicial de

liberación de droga sea moderado, el recubrimiento externo podría incluir entre 0,5 mg y 5 mg de droga. En relación al nivel del efecto deseado provisto por un agente activo y la cantidad de agente activo correspondiente, las cantidades que definen si son pequeño, moderado o grande dependerán de la actividad inherente relativa del agente activo. Por 5 ejemplo, un agente activo potente (uno con actividad inherente alta) necesitará sustancialmente menores cantidades para proveer un efecto menor que el que necesitaría un agente activo moderado (uno con actividad inherente moderado).

Cuando se utiliza un recubrimiento de disolución y/o erosión rápido en las formulaciones de la tableta de la invención, el recubrimiento generalmente comprenderá 10 un material inerte y no-tóxico que es al menos parcialmente soluble y/o erosionable, y preferentemente, completamente soluble y/o erosionable en el ambiente de uso. Por ejemplo, el recubrimiento de disolución y/o erosión rápida será soluble y/o erosionable en medios acuosos como, por ejemplo, la cavidad bucal y/o la parte superior del tracto GI, por ejemplo, el estómago, el duodeno, el yeyuno o la parte superior del intestino delgado. 15 Materiales de ejemplo están revelados en las Patentes Norteamericanas Nº 4.576.604 y Nº 4.673.405, y en el texto *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets Volume I, Second Edition*. (A. Lieberman. ed. 1989, Marcel Dekker, Inc.), cuyas revelaciones pertinentes se incorporan aquí como referencia. En realizaciones específicas, el recubrimiento de disolución y/o erosión rápida será soluble y/o erosionable en la saliva, los jugos gástricos, o en los fluidos acídicos.

Las formulaciones de tabletas de liberación controlada de larga duración que 20 proveen una liberación retardada y sostenida de un agente activo, pueden incluir un recubrimiento entérico que sea soluble o erosionable en los jugos intestinales, sustancialmente en fluidos de pH neutro o básico pero en su mayor parte insoluble en los fluidos gástricos o acídicos. Se sabe que una gran variedad de otros materiales poliméricos 25 poseen estas diferentes propiedades de solubilidad. Estos otros materiales poliméricos incluyen, a modo de ejemplo y sin ser limitantes, acetofthalato de celulosa (CAP), acetato trimelletato de celulosa (CAT), poli(acetato de vinilo)ftalato (PVAP), ftalato de hidroxipropil metilcelulosa (HP), copolímero de poli(metacrilato-etilacrilato) (MA-EA), copolímero de poli(metacrilato-metilmétacrilato) (1:1) (MA-MMA), copolímero de poli(metacrilato-metilmétacrilato) (1:2), Eudragit L-30-D™ (MA-EA, 1:1), Eudragit™ L-100-55™ (MA-EA, 30 1:1), acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAS), Coateric™ (PVAP), Aquateric™ (CAP), AQUACOAT™ (HPMCAS), y otras combinaciones de los mismos. El

recubrimiento entérico también puede contener agentes que ayudan a la disolución, modificadores de estabilidad y mejoradores de bioabsorción.

Cuando se pretende que el recubrimiento entérico sea disuelto, erosionado o que se desprenda del núcleo en el colon, hay materiales que pueden ser utilizados, tales como

5 hidroxipropilcelulosa, celulosa microcristalina (MCC, Avicel™ de FMC Corp.), copolímero poli(etilen-acetato de vinilo) (60:40) (EVAC de Aldrich Chemical Co.), 2-hidroxietilmacrilato (HEMA), MMA, termopolímeros de HEMA:MMA:MA sintetizados en presencia de N,N'-bis(metacriloiloxietiloxicarbonilamino) - azobenceno, azopolímeros,

10 sistema de recubrimiento entérico de liberación a tiempo determinado (Time Clock® de Pharmaceutical Profiles, Ltd., UK) y pectinato de calcio.

Un material polimérico para uso en el recubrimiento entérico involucra materiales que resisten la acción de los fluidos gástricos evitando la permeabilidad en la pared semipermeable mientras que uno o más de los materiales en el núcleo de la tableta son solubilizados en el tracto intestinal, permitiendo así la liberación de la droga del núcleo

15 mediante el comienzo del bombeo osmótico en el dispositivo osmótico. Un material que se adapta fácilmente a este tipo de requerimiento es un copolímero de polivinilpirrolidona-copolímero de acetato vinílico, como el que provee BASF bajo su marca Kollidon VA64, mezclado con estearato de magnesio y otros excipientes similares. El recubrimiento entérico también puede comprender povidona, que es provisto por BASF bajo su marca

20 Kollidon K 30, e hidroxipropilmethylcelulosa, que es provisto por Dow bajo su marca Methocel E-15. Los materiales pueden ser preparados en soluciones con diferentes concentraciones de polímeros de acuerdo con la viscosidad de la solución deseada. Por ejemplo, un 10% de solución acuosa P/V de Kollidon K 30 tiene una viscosidad aproximada de 5,5-8,5 cps a 20°C, y un 2% de solución acuosa P/V de Methocel E-15

25 tiene una viscosidad aproximada de 13-18 cps a 20°C.

El recubrimiento entérico puede comprender uno o más materiales que no se disuelven, desintegran, o que cambian su integridad estructural en el estómago y durante el período en que la tableta permanezca en el estómago. Los materiales representativos que conservan su integridad en el estómago pueden comprender un miembro seleccionado del

30 grupo que consiste en (a) queratina, queratina sandarac-tolu, salol (salicilato de fenilo), salol betanaftil benzoato y acetotanino, salol con bálsamo de Perú, salol con tolú, salol con goma mástica, salol con ácido esteárico, y salol con goma laca; (b) un miembro

seccionado del grupo de las proteínas formalizadas, gelatinas formalizadas, y gelatina entrecruzada formalizada y resinas de intercambio; (c) un miembro seleccionado del grupo que consiste de ácido mirístico-aceite de castor hidrogenado-colesterol, ácido esteárico-sebo de carnero, ácido esteárico-bálsamo de tolú, y ácido esteárico-aceite de castor; (d) un miembro seleccionado del grupo que consiste en goma laca, goma laca amoniacada, goma laca amoniacada-salol, goma laca-grasa de lana, goma laca-alcohol de acetilo, goma laca-ácido esteárico-bálsamo de tolú, y goma laca estearato de n-butilo; (e) un miembro seleccionado del grupo de los ácido abiético, abictato de metilo, benzoína, bálsamo de tolú, sandarac, masilla con tolú, y masilla con alcohol de acetilo; (f) resinas acrílicas representadas por polímeros aniónicos sintetizados de ácido metacrílico y éster metílico de ácido metacrílico, resinas acrílicas copoliméricas de ácido metacrílico y ésteres alquílicos de ácido metacrílico, copolímeros de ácido alcacrílico y ésteres alquílicos de ácido alcacrílico, resinas acrílicas como copolímero de dimetilaminoetilmetacrilato-butilmetacrilato-metilmelacrilato de peso molecular 150.000, copolímero de ácido metacrílico-metilmelacrilato 50:50 de peso molecular 135.000, copolímero de ácido metacrílico-metilmelacrilato-30:70 de peso molecular 135.000, copolímero de ácido metacrílico-dimetil aminoetil-metacrilato-etilacrilato de peso molecular 750.000, ácido metacrílico-metilmelacrilato-etilacrilato de peso molecular 1.000.000, y etilacrilato-metilmelacrilato-etilacrilato de peso molecular 550.000; (g) una composición entérica que comprende un miembro seleccionado del grupo que consiste en acetilftalato de celulosa, diacetilftalato de celulosa, triacetilftalato de celulosa, acetoftalato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmelcelulosa, acetoftalato de celulosa sódica, ésterftalato de celulosa, éterftalato de celulosa, ftalato de metilcelulosa, éster-éter ftalato de celulosa, ftalato de hidroxipropilcelulosa, sales alcalinas de acetoftalato de celulosa, sales alcalino-térreas de acetatoftalato de celulosa, sal de calcio de acetatoftalato de celulosa, sal de amonio de ftalato de hidroxipropilmelcelulosa, acetato hexahidroxiftalato de celulosa, hexahidroftalato de hidroxipropilmelcelulosa, dietilftalato de polivinil acetatoftalato, dibutilftalato, dialquilftalato donde el alquil comprende de 1 a 7 grupos alquílicos ramificados y simples, arilftalatos, y otros materiales conocidos por aquellos con conocimientos comunes en el arte.

La pared del dispositivo osmótico puede ser semipermeable o microporosa. Cuando la pared es una membrana semipermeable, esta membrana puede estar formada de

un material que es sustancialmente permeable al pasaje de fluido del ambiente de uso al núcleo y sustancialmente impermeable al pasaje del agente activo desde el núcleo. Muchos materiales comunes conocidos por aquellos con conocimientos comunes en el arte son apropiados para este propósito. Los materiales modelo son ésteres de celulosa, diesteres de celulosa, triesteres de celulosa, éteres de celulosa, ésteres-éteres de celulosa y acilato de celulosa, diacetato de celulosa, triacetato de celulosa, acetato de celulosa, diacetato de celulosa, triacetato de celulosa, propionato de acetato de celulosa, butirato de acetato de celulosa y etilcelulosa y sus combinaciones. Los materiales preferidos para la membrana semipermeable son los acetatos de celulosa que comprende un contenido de acetil de 39,3 a 40,3% y 31,0 a 33,0%, que se encuentra comercialmente disponible bajo la marca CA 398-10, CA 398-3 y CA320S de Eastman Fine Chemicals. La composición de la membrana semipermeable puede comprender un agente que aumenta el flujo. El agente que aumenta el flujo incrementa el volumen del fluido en el núcleo para permitir que la forma de dosificación libere sustancialmente todos los agentes activos a través del pasaje y la membrana porosa. El agente que aumenta el flujo es un componente soluble al agua como el cloruro de sodio, el cloruro de potasio, sucrosa, sorbitol, manitol, azúcar, polietilenglicol (peso molecular 380-3700), propilenglicol, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetylcelulosa y sus mezclas. El agente preferido para aumentar el flujo es PEG 400. La membrana semipermeable puede también comprender excipientes conocidos como un plastificante. Ejemplos de plastificantes son enzoato, citrato, estearato, azelato, isoebucato, sebacato, citrato trietil, citrato tri-n-butil, adipato, acetil tri-n-butil citrato, ésteres ácido cítrico, y aquellos descriptos en *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 3<sup>rd</sup> ed. (2002), publicado por American Pharmaceutical Association, cuyo entero contenido se incorpora aquí como referencia. El plastificante preferido es la triacetina pero materiales tales como monoglicérido acetilatado, acetiltributilcitrato, acetiltrietilcitrato, aceite de sésamo, aceite de semilla de canola, aceite de oliva, glicerina sorbitol, dietiloxalato, dietilmalato, dietimonato, dietifumarato, dibutilsuccinato, dioctiftalato, dibutilsebacato, trietylcitrat, gliceroltributirato, y similares pueden ser utilizados. Cuando la pared es microporosa, los microporos pueden ser formados durante la preparación de la pared, o durante la exposición a fluidos en un ambiente de uso deseado. Los métodos para preparar paredes donde los microporos se formen en el ambiente de uso son conocidos y están descriptos en, entre otros, las Patentes Norteamericanas Nº 3.845.770, Nº 3.916.899, Nº

4.063.064, Nº 4.088.864, Nº 4.816.263, Nº 4.200.098, Nº 4.285.987 y Nº 5.912.268, cuyos contenidos relevantes se incorporan aquí como referencia.

Los compuestos osmóticamente efectivos, tales como agentes osmóticos o osmoagentes y osmopolímeros, apropiados para la fabricación de la composición de las capas del núcleo, pueden crear un gradiente de presión osmótica a través de la pared cuando el dispositivo osmótico se encuentra en un ambiente acuoso; de tal manera, el fluido y los componentes de las capas del núcleo formarán generalmente una solución o suspensión que comprenda al agente activo que debe ser liberado. Los polímeros hidrofilicos expandibles apropiados para la fabricación de la composición de las capas del núcleo pueden incluir polímeros hidrofilicos que interactúan con agua y/o fluidos biológicos acuosos y pueden absorber y retener agua dentro de su estructura. Los polímeros son preferentemente poco entrecruzados. Los polímeros no entrecruzados no se disolverán preferentemente en agua, manteniendo su integridad física. Los polímeros son de origen animal, de plantas o sintéticos. Los polímeros hidrofilicos apropiados para la fabricación del núcleo de la invención incluyen preferentemente hidroxipropilmelcelulosas (viscosidad de 3 a 100.000 cps medido en una solución de 2% w/v); etilcelulosa (viscosidad de 3 a 110 cP medido en una solución de 2% w/v); metilcelulosa (viscosidad de 10 a 10.000 cP medido en una solución de 2% w/v); hidroxipropilmelcelulosa (peso molecular promedio de alrededor de 80.000 a 1.150.000); hidroxietilcelulosa (viscosidad de 2 a 21.000 cP medido en una solución de 2% w/v); carboximetilcelulosa (viscosidad de 5 a 4.000 cP medido en una solución de 2% w/v); óxido de polialquíleno que puede incluir el homopolímero de óxido etílico, óxido de propileno y óxido de butílico y otros copolímeros. Los osmoagentes apropiados para la fabricación de la composición de las capas del núcleo pueden incluir compuestos de bajo o alto peso molecular, compuestos orgánicos e inorgánicos tales como sales, ácidos, bases, agentes quelantes, cloruro de sodio, cloruro de litio, cloruro de magnesio, sulfato de magnesio, sulfato de litio, cloruro de potasio, sulfito de sodio, bicarbonato de calcio, sulfato de sodio, sulfato de calcio, lactato de calcio, d-manitol, urea, ácido tartárico, rafinosa, sucrosa, alfa-d lactosa monohidratada, glucosa y combinaciones de los mismos y otros materiales similares o equivalentes conocidos por aquellos con conocimientos comunes en el arte. Los osmoagentes preferidos incluyen cloruro de potasio, tartrato de

sodio, glucosa, manitol, acetato de sodio, cloruro de sodio, sulfato de sodio, citrato de sodio, tartrato de potasio, sorbitol y combinaciones de los mismos.

El dispositivo osmótico de la invención comprende al menos un pasaje preformado (poro, orificio o apertura) que comunica el exterior de la pared semipermeable con el núcleo del dispositivo. El pasaje preformado puede ser formado de acuerdo con cualquiera de los métodos conocidos con que se forman pasajes en una membrana. Estos métodos incluyen, por ejemplo, 1) perforar un orificio a través de la membrana semipermeable con una mecha o un láser; 2) incluir un material soluble en agua en la composición que forme la membrana semipermeable de manera que el poro se forme cuando el dispositivo osmótico se encuentre en el ambiente acuoso de uso; 3) perforar un orificio a través de la membrana semipermeable; o 4) emplear un punzón de tabletas con un pinche para perforar un orificio a través de la lámina semipermeable. El pasaje preformado puede pasar a través de la pared semipermeable y a través de una o más de las láminas que recubren la membrana semipermeable, o que se encuentren entre la membrana semipermeable y el núcleo. El (los) pasaje(s) pueden tener la forma que se deseé. En algunas realizaciones, el pasaje está perforado con láser y tiene la forma de un óvalo, una elipse, una ranura, una hendija, una cruz o un círculo. Los microporos en una membrana microporosa se distinguen de los pasajes preformados.

La profundidad de penetración de los pasajes preformados puede ser variada como para proveer perfiles de liberación específicos del agente activo, para controlar hasta qué punto la liberación del agente activo es retardada, y/o para controlar el orden en que los agentes activos son liberados. Puede prepararse el orden en que los pasos del proceso de formación de un pasaje preformado y la aplicación de una composición de recubrimiento son conducidos para proveer perfiles de liberación específicos del agente activo, para controlar hasta qué punto la liberación del agente activo puede ser retardada, y/o para controlar el orden en que las drogas son liberadas.

Los métodos para formar pasajes en la pared de la presente forma de dosificación se revelan en las Patentes Norteamericanas Nº 4.088.864 otorgada a Theeuwes y col., Nº 4.016.880 otorgada a Theeuwes y col., Nº 3.916.899 otorgada a Theeuwes y col., Nº 4.285.987 otorgada a Ayer y col., Nº 4.783.337 otorgada a Wong y col., Nº 5.558.879 otorgada a Chen y col., Nº 4.801.461 otorgada a Hamel y col., y Nº 3.845.770 otorgada a Theeuwes y col., cuyos contenidos íntegros se incorporan aquí como referencia.

Cuando la tableta de liberación controlada es un dispositivo osmótico, se agregan solutos osmóticamente efectivos, agentes osmóticos y osmoagentes. Estos osmoagentes prestarán ayuda tanto en la suspensión como en la disolución de la oxibutinina y la segunda droga en el núcleo. Ejemplos de osmoagentes incluyen compuestos orgánicos e inorgánicos como sales, ácidos, bases, agentes quelantes, cloruro de sodio, cloruro de litio, cloruro de magnesio, sulfato de magnesio, sulfato de litio, cloruro de potasio, sulfito de sodio, bicarbonato de calcio, sulfato de sodio, sulfato de calcio, lactato de calcio, d-manitol, urea, ácido tartárico, rafinosa, sucrosa, alfa-d-lactosa monohidratada, glucosa, combinaciones de los mismos y otros materiales similares o equivalentes que son ampliamente conocidos en el arte.

Las tabletas de la invención también pueden comprender a adsorbentes, antioxidantes, agentes bufferes, colorantes, saborizantes, agentes endulzantes, antiadherentes de tabletas, aglutinantes de tabletas, diluyentes de cápsulas y tabletas, excipientes de compresión directa de tabletas, desintegrantes de tabletas, deslizantes de tabletas, lubricantes de tabletas, opacantes de cápsulas o tabletas y/o agentes pulidores de tabletas.

Como es aquí utilizado, el término "adsorbente" designa un agente capaz de mantener a otras moléculas en su superficie por medios químicos o físicos (quimioabsorción). Estos compuestos incluyen, a modo de ejemplo y sin ser limitantes, carbón activado y en polvo, y otros materiales conocidos por aquellos con conocimientos comunes en el arte.

Como es aquí utilizado, el término "antioxidante" designa un agente que inhibe la oxidación y por lo tanto es utilizado para prevenir el deterioro de las preparaciones por procesos oxidativos. Estos compuestos incluyen, a modo de ejemplo y sin ser limitantes, ácido ascórbico, ascorbil palmitato, butilhidroxianisol, butilhidroxitolueno, ácido hipofosforoso, monotioglicerol, galato de propilo, ascorbato de sodio, bisulfito de sodio, formil-sulfoxilato de sodio y metabisulfito de sodio y otros materiales conocidos por aquellos con conocimientos comunes en el arte.

Como es aquí utilizado, el término "agente bufferes" designa un compuesto empleado para resistir al cambio de pH cuando hay dilución o adición de ácidos o álcali. Estos compuestos incluyen, a modo de ejemplo y sin ser limitantes, metafosfato de potasio, fosfato de potasio, acetato de sodio monobásico y citrato de sodio anhidro y

deshidratado, y otros materiales conocidos por aquellos con conocimientos comunes en el arte.

Como es aquí utilizado, el término "agente endulzante" designa un compuesto empleado para dotar con sabor dulce una preparación. Estos compuestos incluyen, a modo de ejemplo y sin ser limitantes, aspartame, dextrosa, glicerina, manitol, sacarina de sodio, sorbitol y sucrosa, y otros materiales conocidos por aquellos con conocimientos comunes en el arte.

Como es aquí utilizado, el término "antiadherentes de tabletas" designa agentes que previenen la adhesión de los ingredientes de la formulación a los punzones y moldes en una máquina de fabricación de tabletas durante el proceso de producción. Estos compuestos incluyen, a modo de ejemplo y sin ser limitantes, estearato de magnesio, talco, estearato de calcio, glicerilbehenato, PEG, aceite vegetal hidrogenado, aceite mineral, ácido esteárico y otros materiales conocidos por aquellos con conocimientos comunes en el arte.

Como es aquí utilizado, el término "aglutinantes de tabletas" designa sustancias empleadas para provocar adhesión de las partículas de polvo en las granulaciones para tabletas. Estos compuestos incluyen, a modo de ejemplo y sin ser limitantes, acacia, ácido algínico, carboximetilcelulosa sódica, polivinilpirrolidona, azúcar compresible (por ej. NuTab), etilcelulosa, gelatina, glucosa líquida, metilcelulosa, povidona y almidón pregelatinizado y otros materiales conocidos por aquellos con conocimientos comunes en el arte.

Cuando es necesario, los aglutinantes también pueden ser incluidos en las tabletas. Ejemplos de aglutinantes incluyen acacia, tragacanto, gelatina, almidón, materiales con celulosa como metilcelulosa y carboximetilcelulosa de sodio, ácidos algínicos y sales de los mismos, polietilenglicol, goma guar, polisacáridos, bentonitas, azúcares, azúcares invertidos, poloxámeros (PLURONIC F68, PLURONIC F127), colágeno, albúmina, gelatina, celulósicos en solventes no acuosos, y combinaciones de los mismos y similares. Otros aglutinantes incluyen, por ejemplo, polipropilenglicol, copolímero de polioxietileno-polipropileno, éster de polietileno, éster de polietilenosorbitano, óxido de polietileno, y combinaciones de los mismos y otros materiales conocidos por aquellos con conocimientos comunes en el arte.

Como es aquí utilizado, el término "diluyentes de cápsulas y tabletas" o "carga" designa sustancias inertes empleadas como material de relleno para crear la masa de relleno deseada, las propiedades de fluidez y características de compresión en las preparación de tabletas y cápsulas. Estos compuestos incluyen, a modo de ejemplo y sin ser limitantes, fosfato dibásico de calcio, caolín, lactosa, sucrosa, manitol, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, carbonato de calcio precipitado, sorbitol, y almidón y otros materiales conocidos por aquellos con conocimientos comunes en el arte.

Como es aquí utilizado, el término "excipiente de compresión directa de tabletas" designa un compuesto empleado en compresión directa de las formulaciones de tableta. Estos compuestos incluyen, a modo de ejemplo y sin ser limitantes, fosfato dibásico de calcio (por ej. Ditab) y otros materiales conocidos por aquellos con conocimientos comunes en el arte.

Como es aquí utilizado, el término "deslizante de tabletas" designa agentes empleados en las formulaciones de cápsulas y tabletas para promover la fluidez de la granulación. Estos compuestos incluyen, a modo de ejemplo y sin ser limitantes, silice coloidal, almidón de maíz, talco, silicato de calcio, silicato de magnesio, silicio coloidal, hidrogel de silicio y otros materiales conocidos por aquellos con conocimientos comunes en el arte.

Como es aquí utilizado, el término "lubricantes de tabletas" designa sustancias que se emplean en las formulaciones de tabletas para reducir la fricción durante la compresión de las tabletas. Estos compuestos incluyen, a modo de ejemplo y sin ser limitantes, estearato de calcio, estearato de magnesio, aceite mineral, ácido esteárico, y estearato de zinc y otros materiales conocidos por aquellos con conocimientos comunes en el arte.

Como es aquí utilizado, el término "opacantes de cápsulas o tabletas" designa un compuesto empleado para recubrir una tableta o cápsula con un recubrimiento opaco. Puede ser empleado aisladamente o en combinación con un colorante. Estos compuestos incluyen, a modo de ejemplo y sin ser limitantes, dióxido de titanio y otros materiales conocidos por aquellos con conocimientos comunes en el arte.

Como es aquí utilizado, el término "agente de pulido de tabletas" designa un compuesto empleado para dotar a las tabletas recubiertas con un brillo atractivo. Estos

compuestos incluyen, a modo de ejemplo y sin ser limitantes, cera de carnauba, y cera blanca, y otros materiales conocidos por aquellos con conocimientos comunes en el arte.

Como es aquí utilizado, el término "desintegrante de tableta" designa un compuesto empleado en formas de dosificación sólidas para promover la ruptura de la masa sólida en partículas pequeñas que son más fácilmente dispersables o disueltas. 5 Ejemplos de desintegrantes incluyen, a modo de ejemplo y sin ser limitantes, almidones como el almidón de maíz, el almidón de papa, y los almidones pre-gelatinizados y modificados de los mismos, endulzantes, arcillas, como bentonita, celulosa microcristalina (por ej. Avicel), carboximetilcelulosa de calcio, celulosa polacrilina potásica (por ej. 10 Amberlite), alginatos, almidón glicolato de sodio, gomas como agar, guar, algarroba, karaya, pectina, tragacanto y otros materiales conocidos por aquellos con conocimientos comunes en el arte.

Como es aquí utilizado, el término "colorante" designa un compuesto empleado para dar color a las composiciones farmacéuticas sólidas (por ejemplo, a las tabletas). 15 Estos compuestos incluyen, a modo de ejemplo y sin ser limitantes, FD&C Rojo Nº 3, FD&C Rojo Nº 20, FD&C Amarillo Nº 6, FD&C Azul Nº 2, D&C Verde Nº 5, D&C Naranja Nº 5, D&C Rojo Nº 8, caramelo, óxido férrico, rojo, otros colorantes FD&C y otros colorantes naturales como extracto de hollejo de uva, polvo rojo de remolacha, betacaroteno, bijol, carmín, cúrcuma, páprika, y otros materiales conocidos por aquellos 20 con conocimientos comunes en el arte. La cantidad de agente colorante que se emplee puede variar según se deseé.

Como es aquí utilizado, el término "saborizante" designa un compuesto empleado para dar un sabor y, a veces, un aroma placentero, a una preparación farmacéutica. Ejemplos de agentes saborizantes incluyen aceites saborizantes y aromáticos saborizantes 25 sintéticos y/o a aceites naturales, y extractos de plantas, hojas, flores, frutas y otras combinaciones de los mismos. Estos también pueden incluir aceite de canela, aceite de pirola, aceites de menta, aceite de clavo, aceite de laurel, aceite de anís, eucalipto, aceite de tomillo, aceite de hoja de cedro, aceite de nuez moscada, aceite de salvia, aceite de almendras amargas y aceite de casia. Otros sabores útiles incluyen vainilla, aceites cítricos, incluyendo limón, naranja, uva, lima y jugo de uva, y esencias de fruta, incluyendo manzana, pera, durazno, frutilla, frambuesa, cereza, ciruela, ananá, damasco, etcétera. Sabores que han demostrado ser particularmente útiles incluyen los 30

comercialmente disponibles de naranja, uva, cereza y de chicle y mezclas de estos. La cantidad de saborizante puede depender de un número de factores, incluido el efecto organoléptico deseado. Los sabores estarán presentes en la cantidad que deseen aquellos con conocimientos comunes en el arte. Los sabores particularmente preferidos son el de 5 uva y cereza y los sabores de cítricos como la naranja.

Las presentes formulaciones también pueden emplear uno o más agentes activos de superficie conocidos o co-solventes que mejoran la humectación o la desintegración del núcleo o las capas de la tableta.

Los plastificantes también pueden ser incluidos en las formulaciones para 10 modificar las propiedades y características de los polímeros empleados en las capas o núcleo de las tabletas. Como es aquí utilizado, el término "plastificante" incluye todos los compuestos capaces de plastificar o ablandar un polímero o aglutinante usado en la invención. El plastificante debería ser capaz de hacer descender la temperatura de mezcla o la temperatura de transición vítreo (temperatura de punto de ablandamiento) del 15 polímero o aglutinante. Los plastificantes, como el PEG de bajo peso molecular, generalmente amplían el peso molecular promedio del polímero en el que han sido incluidos, por lo tanto bajando su temperatura de transición vítreo o temperatura de punto de ablandamiento. Los plastificantes también reducen generalmente la viscosidad de un polímero. Es posible que el plastificante dote al dispositivo osmótico de la invención con 20 ciertas propiedades físicas ventajosas.

Los plastificantes útiles en la invención pueden incluir, a modo de ejemplo y sin ser limitantes, los polímeros de bajo peso molecular, oligómeros, copolímeros, aceites, pequeñas moléculas orgánicas, polioles de bajo peso molecular que tienen hidroxilos alifáticos, plastificantes tipo éster, éteres de glicol, polipropilenglicol, polímeros en multibloque, polímeros de único bloque, polietilenglicol de bajo peso molecular, plastificadores tipo citratos, triacetina, propilenglicol y glicerina. Estos plastificantes también pueden incluir etilenglicol, 1,2-butilenglicol, 2,3-butilenglicol, estirenglicol, dietilenglicol, trietilenglicol, tetraetilenglicol y otros compuestos de polietilenglicol, monopropilenglicol monoisopropil éter, propilenglicol monoethyl éter, etilenglicol monoethyl éter, dietilenglicol monoethyl éter, lactato de sorbitol, lactato de etilo, lactato de butilo, glicolato de etilo, dibutilsebacato, citrato de acetiltributilo, citrato de trietilo, citrato de acetil trietilo, citrato de tributilo y glicolato de alilo. Todos estos plastificantes están

disponibles comercialmente en proveedores como Aldrich o Sigma Chemical Co. También ha sido contemplado y está dentro del alcance de la invención que una combinación de plastificantes sea utilizada en la presente formulación. Los plastificantes de base PEG están comercialmente disponibles o pueden ser obtenidos a través de una variedad de métodos, como los expuestos en *Poly(ethylene glycol) Chemistry: Biotechnical and Biomedical Applications* (J.M. Harris, Ed.; Plenum Press, NY), cuyo contenido íntegro se incorpora aquí como referencia.

Las formulaciones de la invención también pueden incluir aceites, por ejemplo, aceites fijos, como aceite de maní, aceite de sésamo, aceite de semilla de algodón, aceite de maíz y aceite de oliva; ácidos grasos, como ácido oleico, ácido esteárico y ácido isosteárico; y ésteres de ácidos grasos, como oleato de etilo, miristato de isopropilo, glicéridos de ácidos grasos y glicéridos acetilados de ácidos grasos. También pueden ser mezclados con alcoholes como etanol, isopropanol, alcohol hexadecílico, glicerol y propilenglicol; con cetales de glicerol, como 2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-metanol; con éteres, como polietilenglicol 450, con hidrocarburos de petróleo, como aceite mineral y vaselina; con agua, o con otras mezclas de esto; con o sin el agregado de un surfactante farmacéuticamente apropiado, agente de suspensión o agente de emulsión.

Los jabones y detergentes sintéticos pueden ser empleados como surfactantes y como vehículos para composiciones detergentes. Los jabones apropiados incluyen sales de metal alcalino, de amonio y de trietanolamina de ácidos grasos. Los detergentes apropiados incluyen detergentes catiónicos, como por ejemplo, haluros de dimetil dialquil amonio, haluros de alquil piridino, y acetatos de alquilama; detergentes aniónicos, como por ejemplo, sulfonatos alquásicos, arsólicos y olefínicos, sulfatos alquásicos, olefínicos y monoglicéricos, y sulfocinatos; detergentes no-iónicos, como por ejemplo, óxidos de aminas grasas, alcanolamidas de ácido graso, y copolímeros de polioxieteno-block-polioxipropileno; y detergentes anfotéricos, como por ejemplo, sales de amonio cuaternario de β-aminopropionatos de alquilo y de 2-alquilimidazolinas; y mezclas de los mismos.

Muchos otros componentes, no mencionados arriba, pueden ser agregados a la presente formulación para la optimización del perfil de liberación deseado del agente activo, incluyendo, a modo de ejemplo y sin ser limitantes, glicerilmonoestearato, nylon, butirato de celulosa acetato, d, l-ácido poliláctico, 1,6 - hexanodiamina, dietilentriamina,

almidones, almidones derivatizados, monoglicéridos acetilados, coacervados de gelatina, copolímero de poliestireno-ácido maléico), glicocera, cera de castor, alcohol estearílico, palmitoestearato de glicerol, polietileno, acetato de polivinilo, cloruro de polivinilo, 1,3-dimetacrilato de butilenglicol, dimetacrilato de etilenglicol e hidrogeles de metacrilato.

5 Debe ser entendido que los compuestos empleados en el arte de una formulación farmacéutica generalmente sirven a una variedad de funciones o propósitos. Así, si un compuesto mencionado aquí es citado sólo una vez o es empleado para definir más de un término, su propósito o función no debería limitarse únicamente al propósito o la función mencionada.

10 El término "unidad de dosis" es empleado aquí para designar una cantidad de la composición farmacéutica que es incluida en una o más formas de dosificación que, juntas, proporcionan una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente activo. Dependiendo de la combinación específica y las cantidades de agente activo incluidas en la forma de dosificación, un efecto terapéutico mejorado, aditivo o sinérgico puede ser  
15 observado. De esta manera, una unidad de dosis puede incluir cantidades terapéuticas o subterapéuticas de cada agente activo. Un efecto terapéutico mejorado es aquel donde un agente activo amplía el beneficio terapéutico provisto por otro agente activo solo. Un efecto terapéutico aditivo es aquel donde dos agentes activos diferentes poseen propiedades terapéuticas, y la combinación de los dos agentes activos proporciona un  
20 efecto terapéutico general que se aproxima a la suma de los efectos terapéuticos individuales. Un efecto terapéutico sinérgico es aquel donde dos agentes activos diferentes poseen propiedades terapéuticas, y la combinación de los dos agentes activos proporciona un efecto terapéutico general que es superior a la suma de sus efectos terapéuticos individuales. En cada realización de la invención, una combinación particular  
25 de drogas proveerá al menos un beneficio clínico mejorado en comparación al de las drogas individuales.

Como es aquí utilizado, el término beneficio clínico se refiere a una mejora en la eficacia terapéutica, seguridad, farmacocinética, farmacodinámica y/o sintomatología.

Con el término "cantidad efectiva" se entiende que, con respecto a, por ejemplo,  
30 los farmacéuticos, una cantidad terapéutica o subterapéuticamente efectiva es contemplada. Una cantidad terapéuticamente efectiva es la cantidad de agente activo suficiente para producir la respuesta terapéutica requerida o deseada, o con otras palabras,

la cantidad suficiente para producir una respuesta biológica apreciable cuando es administrada a un paciente. Una cantidad subterapéuticamente efectiva es una cantidad que es menos efectiva que la cantidad terapéuticamente efectiva cuando la forma de dosificación de la invención es administrada a un sujeto. La composición farmacéutica y la 5 forma de dosificación de la invención puede contener cantidades terapéuticamente efectivas o subterapéuticamente efectivas de cada agente activo.

Las tabletas pueden diferir en tamaño, forma, color y en la cantidad de agente activo. Las tabletas de la invención pueden asumir cualquier forma o diseño conocidos en el arte de las ciencias farmacéuticas. El dispositivo de la invención puede ser una píldora, 10 esfera, tableta, barra, plato, paraboloides de revolución, elipsoide de revolución u otra forma o diseño conocido por aquellos con conocimientos comunes en el arte. Las tabletas también pueden poseer marcas en su superficie, cortes, muescas, letras y/o números con el fin de que sean decoradas, para su identificación y/o para cualquier otro propósito.

Las tabletas de la invención pueden ser preparadas de acuerdo con los métodos 15 aquí descriptos o aquellos bien conocidos en este arte, y también de acuerdo con los métodos descriptos en las revelaciones que se han incluido aquí como referencia. Por ejemplo, de acuerdo con una de las técnicas de manufactura, cada agente activo es incluido en su respectiva composición. Una carga de la primera o segunda composición es luego comprimida con un punzón de tabletas para formar la primera parte del núcleo. Una 20 carga de la segunda o primera composición, respectivamente, es luego puesta sobre la primera carga comprimida para formar el núcleo bicapa. Los núcleos sin recubrir después son secados en un secador y comprimidos, por ejemplo, mediante punzones.

Los núcleos comprimidos y sin recubrimiento pueden recubrirse con una solución 25 de materiales apropiados para generar el perfil de liberación deseado de la droga. Por ejemplo, si la tableta va a ser un dispositivo osmótico, entonces el núcleo de la tableta puede ser recubierto con una membrana semipermeable. Posteriormente, la membrana semipermeable que rodea al núcleo debe ser perforada con, por ejemplo, un equipo láser.

Las tabletas de la invención pueden ser recubiertas con un recubrimiento final, como comúnmente se hace en este arte, para proporcionar el brillo, color, sabor o 30 característica estética deseados. Los materiales apropiados para preparar el recubrimiento final son bien conocidos en este arte y pueden hallarse en las descripciones de muchas de las referencias que se han citado e incorporado aquí como referencia. Un recubrimiento

final es generalmente soluble o erosionable en agua. El recubrimiento final obturará los pasajes preformados que se han formado solamente antes de la aplicación del recubrimiento.

La composición farmacéutica empleada en la forma de dosificación puede ser una mezcla homogénea o heterogénea de los componentes contenidos. La forma de dosificación puede comprender al menos dos composiciones diferentes, como una primera composición que contenga un primer agente activo y una segunda composición que contenga el segundo agente activo. La primera y la segunda composición pueden estar dispuestas en forma apilada en el núcleo de una forma de dosificación sólida o una, entre la primera y la segunda composición, puede rodear a la otra composición.

Los agentes activos útiles en el dispositivo de liberación incluyen, por ejemplo, compuestos como agentes biológica o farmacológicamente activos, medicinas, nutrientes, productos alimenticios, insecticidas, pesticidas, herbicidas, germicidas, algaecidas, fungicidas, reactivos químicos, substancias que controlan el crecimiento, parasitidas, esterilizantes sexuales, promotores de la fertilidad, biocidas, rodenticidas, desinfectantes, antioxidantes, promotores del crecimiento de plantas, preservativos, agentes de fermentación, inhibidores de fertilidad, desodorantes, atenuadores de microorganismos, catalíticos, suplementos alimenticios, cosméticos, vitaminas, y otros agentes que beneficien al ambiente de uso.

La forma de dosificación puede ser utilizado en ambientes biológicos, acuarios, almacenes industriales, laboratorios, hospitales, reacciones químicas y otros lugares.

Diferentes tipos de agentes activos pueden ser incluidos en la forma de dosificación. El agente activo es independientemente seleccionado en cada caso del grupo que consiste de un agente antibiótico, agente antihistamínico, descongestivo, agente antiinflamatorio, agente antiparásito, agente antiviral, anestesia local, agente antifunguicida, agente amoebicida, agente tricomonocida, agente analgésico, agente antiartrítico, agente antiasmático, agente anticoagulante, antes anticonvulsivante, agente antidepresivo, agente antidiabético, agente antineoplásico, agente antipsicótico, agente neuroléptico, agente antihipertensivo, agente hipnótico, agente sedativo, agente energizador ansiolítico, agente antiparkinson, agente relajante muscular, agente antimalaria, agente hormonal, agente anticonceptivo, agente simpatomimético, agente hipoglucémico, agente antilipémico, agente oftálmico, agente electrolítico, agente

diagnóstico, agente procinético, agente inhibidor de la secreción ácido gástrica, agente antiulcerante, agente antiflatulento, agente antiincontinencia, y agente cardiovascular.

La invención es particularmente útil para la administración combinada de drogas de diferentes tipos. Ejemplos de combinaciones que son apropiadas para la administración incluyen, por ejemplo, aquellos donde: 1) el primer agente activo es un agente procinético y el segundo agente activo es un agente inhibidor de la secreción ácido gástrica; 2) el primer agente activo es un descongestivo y el segundo agente activo es un antihistamínico; 3) el primer agente activo es un agente antiincontinencia y el segundo agente activo es un segundo agente antiincontinencia diferente; 4) el primer agente activo es un agente antihipertensivo y el segundo agente activo es un segundo agente antihipertensivo diferente; 5) el primer agente activo es un agente antidepresivo y el segundo agente activo es un agente antipsicótico; 6) el primer agente activo es un primer analgésico o agente antiinflamatorio y el segundo agente activo es un segundo analgésico diferente o agente antiinflamatorio; 7) el primer agente activo es un agente antiviral y el segundo agente activo es un agente antihistamínico; 8) el primer agente activo es un agente relajante muscular y el segundo agente activo es un agente antiinflamatorio o analgésico; 9) el primer agente activo es un agente antidiabético y el segundo agente activo es un segundo agente antidiabético; 10) el primer agente activo es un antidepresivo y el segundo agente activo es un agente para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer's; y 11) el primer agente activo es un anticonvulsivante y el segundo agente activo es un agente antipsicótico.

Realizaciones específicas incluyen aquellos donde: 1) el primer agente activo es pridinol y el segundo agente activo es un agente inhibidor selectivo o específico de COX-II; 2) los agentes analgésicos y antiinflamatorios son seleccionados del grupo que consiste en agente antiinflamatorio no esteroide, esteroides, agente antiinflamatorio, agente agonista receptor opioide, y agente inhibidor selectivo o específico de COX-II; 3) agentes antihipertensivos seleccionado del grupo que consiste en agente bloqueador del canal de calcio, agente inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina, agente diurético y agente antagonista beta adrenergico; 4) los agente diabéticos son seleccionados de los siguientes grupos principales de drogas antidiabéticas orales disponibles: sulfonilúreas como la tolbutamida, clorpropamida, tolazamida, acetohexamida, glibenclamida, gliclazide, 1-butil-3-metanililurea, carbutamida, glibonuride, glipizada, gliburida,

gliquidona, glisoxepida, glibutiazol, glibuzol, glihexamida, glimida, glipinamida, fenbutamida, y tolcielamida; tiazolidinedones (glitazones) como rosiglitazona, pioglitazona, y troglitazona; biguanidinas, como la metformina; y otros agentes antidiabéticos, como nateglinida y repaglinida; 5) los agentes para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer's son seleccionados del grupo que consiste en memantina, donepecilo, galantamina, rivastigmina y tacrina; 6) los agentes antidepresivos son seleccionados del grupo que consiste en venlafaxina, amitriptilina, citalopram, bupropión, clomipramina, desiprimina, nefazodona, fluoxetina, doxepina, fluvoxamina, maprotilina, imipramina, mirtazapina, nortiptilina, paroxetina, fenzalzina, trancipromina, protiptilina, sertralina, trazadona, trimipramina, y amoxapina; 7) los anticonvulsivantes son seleccionados del grupo que consiste en carbamazepina, lamotrigina, levetiracetam, oxcarbazepina, topiramato, y zonisamida; y 8) los agentes antipsicóticos son seleccionados del grupo que consiste en clorprozamina, clozapina, flufenazina, haloperidol, loxapina, mesoridazina, molindona, olanzapina, quetiapina, ziprasidona, risperidona, perfenazina, pimozida, proclorperazina, tioridazina, tiotixeno, y trifluoperazina.

Como son aquí utilizados, los términos "muy soluble", "libremente soluble", "soluble", "escasamente soluble", "levemente soluble", "muy levemente soluble", y "prácticamente insoluble" o "insoluble" están definidos en la U.S.P. 23<sup>rd</sup> Ed. como sigue:

Término	Solubilidad del componente en agua (partes de solvente por parte de componente)
Muy soluble	<1
Libremente soluble	1-10
Soluble	10-30
Escasamente soluble	30-100
Levemente soluble	100-1,000
Muy levemente soluble	1,000-10,000
Prácticamente insoluble o insoluble	Más de 10,000

20

El presente dispositivo de liberación puede ser adaptado para permitir la liberación de un primer y un segundo agente activo que tengan solubilidad muy parecida o muy diferente. Por ejemplo, variando la combinación particular de excipientes utilizados

en la composición de las capas, y/o el grosor, y/o la superficie del área de la membrana semipermeable, y/o la geometría (forma) de la primera y segunda composición, y/o el número, y/o tamaño, y/o distribución de los pasajes.

Agentes activos muy solubles representativos útiles para la invención son  
5 amoxicilina sódica, clorpromazina, hidroxizina, levetiracetam, meperidina HCl, tartrato de metopropol, rabeprazol sódico, ranitidina HCl, tartrato de rivastigmina hidrogenado, venlafaxina HCl, y warfarina sódica, entre otros, conocidos por aquellos con conocimientos comunes en el arte.

Agentes activos libremente solubles representativos útiles para la invención son  
10 amitriptilina, buspirona HCl, captopril, cefazolina sódica, ciclobenzaprina HCl, diltiazem HCl, gabapentín, isosorbide mononitrato, losartan potásico, metformina HCl, montelukast sódico, propoxifeno HCl, pseudoefedrina HCl, quinapril, y tramadol HCl, entre otros, conocidos por aquellos con conocimientos comunes en el arte.

Agentes activos solubles representativos útiles para la invención son alendronato  
15 sódico, benazepril, buproprión HCl, cetirizine, clonidina HCl, hidrato de doxiciclina, fosinopril sódico, bitartrato de hidrocodona, levofloxacina, lisinopril, meclizina HCl, oxibutinina HCl, oxicodona, fenitoína sódica, pravastatín sódico, verapamilo HCl, rosiglitazona maleato, prometazina HCl, propranolol HCl, y sumatriptán, entre otros, conocidos por aquellos con conocimientos comunes en el arte.

Agentes activos escasamente solubles representativos útiles para la invención son  
20 albuterol, atenolol, cafeína monohidratada, cimetidina, ciprofloxacina HCl monohidratada, citalopram, enalapril maleato, fluoxetina HCl, galantamina HBr, metronidazol, salmeterol, trazodona HCl, y tartrato de zolpidem, entre otros, conocidos por aquellos con conocimientos comunes en el arte.

Agentes activos levemente solubles representativos útiles para la invención son  
25 aciclovir, amlodipina besilato, amoxicilina trihidrato, aspirina, carisoprodol, doxazosina mesilato, fexofenadina HCl, fluconazol, memantina HCl, paroxetina HCl, ramipril, sertralina HCl, sildenafil citrato, y valsartán, entre otros, conocidos por aquellos con conocimientos comunes en el arte.

Agentes activos muy levemente solubles representativos útiles para la invención  
30 son acetaminofeno, alopurinol, atorvastatín cálcico, genfibrozil, ibuprofeno, omeprazol,

prednisona, raloxifeno HCL y temazepam, entre otros, conocidos por aquellos con conocimientos comunes en el arte.

Agentes activos prácticamente insolubles representativos útiles para la invención son alprazolam, azitromicina dihidrato, carbamazepina, carvedilol, celecoxib, cisaprida monohidrato, clonazepam, clopidogrel bisulfato, ciprofloxacina HCl, diazepam, felodipina, fluticasona propionato, glipizida, gliburida, hidroclorotiazida, lansoprazol, loratadina, lorazepam, mometasona furoato, naproxeno, nifedipina, nisoldipina, olanzapina, pindolol, pioglitazona HCl, risperidona, rofecoxib, simvastatín y triamtireno, entre otros, conocidos por aquellos con conocimientos comunes en el arte.

La invención provee un método para el tratamiento de una enfermedad, condición, dolencia o síntoma en un sujeto que comprende el paso de administrar a un sujeto, que sufre una enfermedad, condición, dolencia o síntoma, al menos una forma de dosificación acorde con la invención donde se provee una cantidad efectiva de dos agentes activos diferentes al sujeto. El período de tratamiento así como también el número de tratamientos necesario para tratar la enfermedad, condición, dolencia o síntoma puede variar de acuerdo con la salud, condición física, dieta, género, patologías que competen y/o edad del sujeto así como también de la severidad de la enfermedad, condición, dolencia o síntoma.

La invención también provee un método de prevención de una enfermedad, condición, dolencia o síntoma que comprende el paso de administrar a un sujeto predisposto a la enfermedad, condición, dolencia o síntoma al menos una forma de dosificación de acuerdo con la invención previamente a la aparición de la enfermedad, condición, dolencia o síntoma en el sujeto, donde se provee una cantidad efectiva de dos agentes activos diferentes al sujeto y la enfermedad, condición, dolencia o síntoma es prevenido. El período de tratamiento así como también el número de tratamientos necesario para prevenir la enfermedad, condición, dolencia o síntoma puede variar de acuerdo con la salud, condición física, dieta, género, patologías que competen y/o edad del sujeto así como también de hasta que punto el sujeto está predisposto a sufrir la enfermedad, condición, dolencia o síntoma.

El método de la invención pueden comprender los pasos para determinar la respuesta farmacocinética, farmacodinámica, farmacológica, terapéutica, de comportamiento y/o toxicológica del sujeto a la forma de dosificación. Estas respuestas

pueden ser determinadas fácilmente por aquellos con conocimientos comunes en este arte monitoreando la aparición de efectos colaterales asociados a la terapia, monitoreando los niveles de agente activo en sangre, correlacionando los niveles de agente activo en sangre con formulaciones particulares o perfiles de pacientes, y/o observando mejoras de los

5           síntomas.

El método de la invención puede ser adaptado como se revela a continuación. Para los pacientes frágiles de mayor edad, se requieren generalmente dosis más bajas de agente activo. Para los pacientes que respondan pobremente a un agente activo particular, es decir, que reciban un beneficio terapéutico mínimo con la terapia, se requerirán dosis 10       más altas. Para los pacientes que exhiban efectos colaterales causados por el agente activo, se requerirá una dosis más baja. Para aquellos pacientes cuyos hábitos alimenticios interfieren con la droga de la terapia, las dosis pueden ser ajustadas de acuerdo con las concentraciones plasmáticas de droga observadas para proveer las concentraciones deseadas, es decir, las bajas concentraciones plasmáticas de la droga que no son deseadas 15       pueden superarse con la administración de dosis más altas. Si una realización particular de la invención es practicada en un mamífero y se observa un efecto colateral no deseado debido a una alta concentración plasmática de la droga, el sistema puede ser modificado mediante el cambio de la(s) formulación(es) empleada de manera tal que los niveles plasmáticos de las drogas sean más bajos.

20       Las ventajas de la presente forma de dosificación sobre los sistemas conocidos para tratar enfermedades, dolencias, síntomas o condiciones pueden incluir un beneficio terapéutico mejorado y/o una reducción de la severidad y aparición de efectos colaterales.

25       Los ejemplos que se presentan a continuación no deberían ser considerados exhaustivos, sino meramente ilustrativos de sólo una pequeña cantidad de las muchas realizaciones contempladas por la presente invención. Los métodos aquí descriptos pueden ser seguidos para la preparación de dispositivos osmóticos de acuerdo con la invención.

#### EJEMPLO 1

El siguiente procedimiento se utiliza para preparar formulaciones de dispositivos 30       osmóticos que contienen oxibutinina (2,5, 5 y 10 mg) y tolterodina (1 y 2 mg). La oxibutinina y la tolterodina están ubicadas en capas separadas y dispuestas en forma

apilada en el núcleo del dispositivo osmótico. Las formulaciones del dispositivo osmótico contienen los siguientes ingredientes en las cantidades indicadas:

INGREDIENTES	CANTIDAD (mg)	CANTIDAD (mg)	CANTIDAD (mg)	CANTIDAD (mg)
Oxibutinina⇒	5	5	10	2,5
Tolterodina⇒	1	2	2	2
<b>NÚCLEO</b>				
<b>CAPA A</b>				
Clorhidrato de Oxibutinina	5,15	5,15	10,30	2,57
Manitol	69,00	69,00	138,00	50,00
Dextrosa anhidra	30,00	30,00	60,00	22,00
Povidona	6,35	6,35	12,70	15,30
Polietilenglicol 400	1,15	1,15	2,30	1,23
Polietilenglicol 6000	4,00	4,00	8,00	4,00
Ácido tartárico	2,00	2,00	4,00	2,20
Estearato de Magnesio	1,35	1,35	2,70	1,70
Dióxido de Silicio Coloidal	1,00	1,00	2,00	1,00
<b>CAPA B</b>				
L-Tartrato de Tolterodina	1,46	2,92	2,92	2,92
Cloruro de Sodio	50,00	50,00	50,00	50,00
Celulosa Microcristalina	78,54	77,08	77,08	77,08
Povidona	9,00	9,00	9,00	9,00
Polietilenglicol 6000	5,00	5,00	5,00	5,00
Polietilenglicol 400	2,00	2,00	2,00	2,00
Óxido Férrico Rojo	1,00	1,00	1,00	1,00
Dióxido de Silicio Coloidal	1,00	1,00	1,00	1,00
Estearato de Magnesio	2,00	2,00	2,00	2,00
<b>RECUBRIMIENTO A</b>				
Acetato de celulosa	19,05	19,05	23,75	23,75
Polietilenglicol 400	0,95	0,95	1,25	1,25
<b>RECUBRIMIENTO B</b>				
Hidroxipropilmetylcelulosa 2910	3,70	3,70	5,55	5,55
Copolividona	3,00	3,00	1,58	1,58
Polietilenglicol 6000	1,05	1,05	4,50	4,50
Dióxido de titanio	2,25	2,25	3,37	3,37

La composición de oxibutinina se prepara mezclando oxibutinina HCl, povidona, manitol, y dextrosa anhidra. La mezcla es humedecida con una solución de polietilenglicol 6000 y polietilenglicol 400 en alcohol de 96°. La mezcla humedecida es granulada y secada a 40-50° por 4 horas; luego, es tamizada y mezclada con dióxido de silicio coloidal y ácido tartárico. Se mezcla hasta alcanzar homogeneidad y se añade estearato de magnesio.

La composición de tolterodina se prepara mezclando L-tartrato de tolterodina, cloruro de sodio, povidona, celulosa microcristalina y óxido férreo rojo. La mezcla es humedecida con una combinación de polietilenglicol 6000, y polietilenglicol 400 en alcohol de 96°. La mezcla humedecida es granulada y secada a 40-50° por 4 horas; luego, es tamizada y mezclada con dióxido de silicio coloidal. Se mezcla hasta alcanzar homogeneidad y se añade estearato de magnesio.

El núcleo apilado se prepara como sigue. Primero, la composición de oxibutinina se coloca en una matriz donde es apisonada. Despues, la composición de tolterodina se agrega sobre la oxibutinina apisonada y las dos capas son comprimidas usando punzones de 8,50 mm de diámetro para formar el núcleo bicapa.

Una primera composición para cubrir el núcleo es preparada de la siguiente manera: una mezcla de acetato de celulosa y polietilenglicol 400 se agrega a una solución de acetona y metanol. Esta mezcla polimérica es rociada sobre las tabletas en una paila convencional para obtener tabletas recubiertas por una película.

El segundo recubrimiento se prepara mezclando hidroxipropilmetilcelulosa 2910, polietilenglicol 6000, copolividona, y dióxido de titanio en una solución de cloruro de metileno-alcohol 96° 70:30 (volumen/volumen). Esta mezcla polimérica se rocía sobre las tabletas finales en una paila convencional para obtener tabletas recubiertas por una película. Un orificio de 0,50 mm es perforado a través del recubrimiento en cada cara de la tableta

## EJEMPLO 2

El procedimiento del Ejemplo 1 se utiliza para preparar formulaciones de dispositivos osmóticos que contienen oxibutinina (5 y 10 mg) y darifenacina (5 y 10 mg) excepto que las formulaciones contienen los siguientes ingredientes en las cantidades indicadas.

INGREDIENTES	CANTIDAD (mg)	CANTIDAD (mg)
Oxibutinina⇒	5	10
Darifenacina⇒	10	5
<b>NÚCLEO</b>		
<b>CAPA A</b>		
Clorhidrato de Oxibutinina	5,15	10,30
Manitol	69,00	138,00
Dextrosa anhidra	30,00	60,00
Povidona	6,35	12,70
Polietilenglicol 400	1,15	2,30
Polietilenglicol 6000	4,00	8,00
Ácido Tartárico	2,00	4,00
Estearato de Magnesio	1,35	2,70
Dióxido de Silicio Coloidal	1,00	2,00
<b>CAPA B</b>		
Hidrobromuro de Darifenacina	11,90	5,95
Cloruro de Sodio	52,00	98,05
Celulosa Microcristalina	76,10	68,00
Povidona	9,00	16,00
Polietilenglicol 6000	5,00	5,50
Polietilenglicol 400	2,00	4,00
Oxido Férrico Rojo	1,00	0,50
Dióxido de Silicio Coloidal	1,00	1,00
Estearato de Magnesio	2,00	1,00
<b>RECUBRIMIENTO A</b>		
Acetato de Celulosa	18,50	33,75
Polietilenglicol 400	1,50	1,25
<b>RECUBRIMIENTO B</b>		
Hidroxipropilmetylcelulosa 2910	3,70	5,55
Copolividona	3,00	1,58
Polietilenglicol 6000	1,05	4,50
Dióxido de Titanio	2,25	3,37

**EXAMPLE 3****Tabletas bicapas de liberación controlada no recubiertas**

5 Estas tabletas no recubiertas proveen una liberación sostenida de oxibutinina y tolterodina por un período de al menos 7 horas.

INGREDIENTES	CANTIDAD (mg)	CANTIDAD (mg)
Oxibutinina⇒	5	10
Tolterodina⇒	2	2
<b>CAPA A</b>		
Clorhidrato de Oxibutinina	5,15	10,30
Myvacet 5-07	10,80	10,80
Povidona K25	5,40	5,40
Esferas de celulosa microcristalina	68,68	63,53
Acetoftalato de Celulosa	4,10	4,10
Dióxido de Silicio Coloidal	0,60	0,60
Croscarmelosa de Sodio	1,80	1,80
Estearato de Magnesio	10,80	10,80
<b>CAPA B</b>		
L-Tartrato de Tolterodina	2,92	2,92
Myvaplex 600P NF	82,07	82,07
Oxido de Hierro Rojo	0,15	0,15
Esferas de celulosa microcristalina	67,76	67,76
Acetoftalato de Celulosa	4,10	4,10
Dióxido de Silicio coloidal	0,60	0,60
Croscarmelosa de Sodio	1,80	1,80
Estearato de Magnesio	0,75	0,75

La composición de oxibutinina se prepara como sigue. El Myvacet 5-07 se disuelve junto con la oxibutinina HCl y el PVP-K 25.. Esta mezcla se aplica luego sobre las esferas de celulosa microcristalina. Estos microgránulos se recubren con una capa que contiene acetoftalato de celulosa.

- 5 La composición de tolterodina se prepara como sigue. El Myvaplex 600P NF es fundido junto con el óxido de hierro rojo en un reactor apropiado provisto con una cámara de calentamiento. El L-tartrato de tolterodina se agrega y se mezcla completamente con la preparación. Esta mezcla luego se aplica sobre las esferas de celulosa microcristalina.
- 10 Luego, estos microgránulos son recubiertos con una capa que contiene acetoftalato de celulosa.

Ambas composiciones se mezclan completamente con dióxido de silicio coloidal, croscarmelosa y estearato de magnesio y se comprimen en una compresora rotativa para obtener tabletas bicapa no recubiertas. Las tabletas pueden ser recubiertas de acuerdo con

el Ejemplo 1 para formar formas de dosificación de liberación controlada dual de acuerdo con la invención.

#### EJEMPLO 4

##### Dispositivo osmótico de oxibutinina y darifenacina

5 El procedimiento del Ejemplo 1 se utiliza para preparar formulaciones de dispositivo osmótico que contienen oxibutinina (5 y 10 mg) y darifenacina (5 y 10 mg) excepto que las formulaciones contienen los siguientes ingredientes en las cantidades indicadas:

INGREDIENTES	CANTIDAD (mg)	CANTIDAD (mg)
Oxibutinina⇒	5	10
Darifenacina⇒	10	5
<b>NÚCLEO</b>		
<b>CAPA A</b>		
Clorhidrato de Oxibutinina	5,15	10,30
Manitol	69,00	138,00
Dextrosa anhidra	30,00	60,00
Povidona	6,35	12,70
Polietilenglicol 400	1,15	2,30
Polietilenglicol 6000	4,00	8,00
Ácido Tartárico	2,00	4,00
Estearato de Magnesio	1,35	2,70
Dióxido de Silicio Coloidal	1,00	2,00
<b>CAPA B</b>		
Hidrobromuro de Darifenacina	11,90	5,95
Hidroxipropilmetylcelulosa 2208 (4,000)	91,20	173,28
Celolactosa	53,15	117,27
Estearato de Magnesio	2,50	5,00
Dióxido de Silicio Coloidal	1,25	2,50
<b>RECUBRIMIENTO A</b>		
Acetato de celulosa	18,50	33,75
Polietilenglicol 400	1,50	1,25
<b>RECUBRIMIENTO B</b>		
Hidroxipropilmetylcelulosa 2910	3,70	5,55
Copolividona	3,00	1,58
Polietilenglicol 6000	1,05	4,50
Dióxido de Titanio	2,25	3,37

Ejemplos adicionales de formulaciones para la forma de dosificación (1) se detallan en los Ejemplo 5 y 8. En el Ejemplo 5, la forma de dosificación es un dispositivo osmótico que comprende una capa que contiene tramadol (4) en forma apilada con respecto a la capa que contiene rofecoxib (6). El núcleo está envuelto por una pared (3) que contiene al menos dos pasajes preformados (5, 7). El pasaje (5) está en comunicación con la capa que contiene tramadol, y el pasaje (7) está en comunicación con la capa que contiene rofecoxib. En el Ejemplo 8, la forma de dosificación es un dispositivo osmótico que comprende una capa que contiene nisoldipina (4) en una forma apilada con respecto a la capa que contiene captorpril (6). El núcleo está envuelto por una pared (3) que contiene al menos un pasaje preformado (7). El pasaje (7) está en comunicación con la capa que contiene captorpril (6).

#### EJEMPLO 5

El siguiente procedimiento se utiliza para preparar tabletas de dispositivo osmótico con un núcleo bicapa de liberación dual que contienen tramadol (200 mg) y rofecoxib (25 mg). El tramadol y el rofecoxib se encuentran en capas apiladas en el núcleo del dispositivo osmótico, donde las capas están en contacto íntimo una con la otra. Un primer pasaje está en comunicación con la composición de tramadol y un segundo pasaje está en comunicación con la composición de rofecoxib. Las formulaciones de dispositivo osmótico contienen los siguientes ingredientes en las cantidades indicadas:

INGREDIENTES	CANTIDAD (mg)
Tramadol ⇒	200
Rofecoxib ⇒	25
<b>NÚCLEO</b>	
<b>CAPA A</b>	
Clorhidrato de Tramadol	277,68
Celulosa microcristalina	40,82
Manitol	26,00
Polietenglicol 400	4,00
Povidona K-30	10,00
Dióxido de Silicio Coloidal	2,00
Estearato de Magnesio	3,00
Agua Purificada	20,00
<b>CAPA B</b>	
Rofecoxib	25,00

INGREDIENTES	CANTIDAD (mg)
Celulosa microcristalina	20,00
Óxido férrico rojo	1,00
Cloruro de Sodio	40,00
Polyox WSR 205 (MW: 600.000)	30,00
Hidroxipropilmetylcelulosa 2208 (4000 cps)	4,00
Polietilenglicol 400	2,00
Povidona K-30	10,00
Dióxido de Silicio Coloidal	1,50
Estearato de Magnesio	3,00
Agua Purificada	30,00
<b>RECUBRIMIENTO A</b>	
Acetato de Celulosa	19,00
Polietilenglicol 400	1,00
Acetona	700,00
Metanol	300,00
<b>RECUBRIMIENTO B</b>	
Opadry Y 1 18 128 A Blanco	10,00
Agua Purificada	100,00

Las tabletas que contienen tramadol HCl (200 mg) y rofecoxib (25 mg) se preparan de la siguiente manera. Se mezclan por 10 minutos 277.68 g de tramadol HCl, 26.00 g de manitol, y 40.82 g de celulosa microcristalina. La mezcla es humedecida con una solución de 20.00 g de agua purificada, 4.00 g de polietilenglicol 400 y 10.00 g de Povidona K-30. La mezcla humedecida se granula y seca a 40-50°C durante 4 horas; luego, se tamiza y mezcla con 2.00 g de Dióxido de Silicio Coloidal. Se mezcla hasta obtener homogeneidad y se agrega 3.00 g de estearato de magnesio para formar una primera composición.

Una segunda granulación se prepara mezclando 25.00 g de rofecoxib, 20.00 g de celulosa microcristalina, 1.00 g de óxido férrico rojo, 40.00 g de cloruro de sodio, 30.00 g de Polyox 205, y 4.00 g de hidroxipropilmetylcelulosa 2208, durante 10 minutos. La mezcla es humedecida con una solución de 30.00 g de agua purificada, 2.00 g de polietilenglicol 400 y 10.00 g de Povidona K-30. La mezcla humedecida se granula y seca a 40-50°C durante 4 horas en una estufa; luego, es tamizada y mezclada con 1.50 g de dióxido de silicio coloidal. Se mezcla hasta obtener homogeneidad y se agrega 3.00 g de estearato de magnesio para formar una segunda composición.

La composición de tramadol y rofecoxib se convierte en un núcleo bicapa como se detalla a continuación: primero, los 363.50 mg de la composición de tramadol se agregan a un set de punzones, y se apisona. Luego, los 136.50 mg de la composición de rofecoxib se agregan y ambas capas se comprimen utilizando punzones de 10.50 mm de diámetro para obtener núcleos bicapa no recubiertos

La composición de la membrana semipermeable se prepara como sigue: 19.00 g de acetato de celulosa y 1.00 g de polietilenglicol 400 en una mezcla de acetona-metanol 70:30 v/v (volumen/volumen). Esta mezcla polimérica se rocía sobre las tabletas bicapa no recubiertas en una paila perforada para obtener núcleos recubiertos por una película. Un orificio de 0.50-mm se perfora a través del recubrimiento en cada cara activa de los núcleos recubiertos por una película para obtener núcleos osmóticos perforados que tienen dos pasajes preformados opuestos

El color del recubrimiento se prepara mezclando 10.00 g de Opadry en agua purificada. Esta mezcla polimérica se rocía sobre los núcleos osmóticos en una paila perforada para obtener las tabletas de dispositivo osmótico.

#### EJEMPLO 6

El siguiente procedimiento se utiliza para preparar tabletas de dispositivo osmótico con un núcleo bicapa de liberación dual que contienen duloxetina HCl (20 mg) y alprazolam (1 mg). La duloxetina y el alprazolam se encuentran en capas concéntricas separadas en el núcleo del dispositivo osmótico, donde una capa interna comprende duloxetina HCl y una capa que lo rodea y está en íntimo contacto con la capa interna comprende alprazolam. Un pasaje está en comunicación con la composición de alprazolam. Las formulaciones de dispositivo osmótico contienen los siguientes ingredientes en las cantidades indicadas:

25

INGREDIENTES	CANTIDAD (mg)
Duloxetina ⇒	20
Alprazolam ⇒	1
NUCLEO	
CAPA A	
Clorhidrato de duloxetina	22,40

INGREDIENTES	CANTIDAD (mg)
Cloruro de Sodio	49,10
Celulosa microcristalina	60,00
Povidona K-30	7,00
Polietilenglicol 400	2,00
Dióxido de Silicio Coloidal	1,50
Esterato de Magnesio	2,00
Agua Purificada	20,00
<b>CAPA B</b>	
Alprazolam	1,00
Celulosa microcristalina	90,00
Óxido Férrico Rojo	1,00
Cloruro de Sodio	20,00
Polyox WSR 205 (MW: 600.000)	30,00
Hidroxipropilmetylcelulosa 2208 (4000 cps)	2,00
Polietilenglicol 400	1,00
Povidona K-30	8,00
Dióxido de Silicio Coloidal	1,00
Esterato de Magnesio	2,00
Agua Purificada	30,00
<b>RECUBRIMIENTO A</b>	
Acetato de Celulosa	14,25
Polietilenglicol 400	0,75
Acetona	560,00
Metanol	240,00
<b>RECUBRIMIENTO B</b>	
Acetoftalato de Celulosa	6,43
Triacetina	2,50
Polysorbato 80	0,07
Dióxido de Titanio	1,00
Agua Purificada	68,00

Las tabletas que contienen duloxetina HCl (20 mg) y alprazolam (1 mg) se preparan como se detalla a continuación. Se mezclan 22.40 g de duloxetina HCl, 49.10 g de cloruro de sodio, y 60.00 g de celulosa microcristalina. La mezcla es humedecida con una solución de 20.00 g de agua purificada, 2.00 g de polietilenglicol 400 y 7.00 g de Povidona K-30. La mezcla se granula y seca a 40-50°C durante 4 horas en una estufa, luego se tamiza y mezcla con 1.50 g de dióxido de silicio coloidal. Se mezcla hasta obtener homogeneidad y se agregan 2.00 g de estearato de magnesio. La mezcla final se comprime utilizando punzones bicóncavos de 6.00 mm de diámetro para obtener una capa interior (núcleo interior) del núcleo.

Una segunda granulación se prepara mezclando 1.00 g de alprazolam, 90.00 g de celulosa microcristalina, 1.00 g de óxido férrico rojo, 20.00 g de cloruro de sodio, 30.00 g de Polyox 205, y 2.00 g de hidroxipropilmelcelulosa 2208. La mezcla es humedecida con una solución de 30.00 g de agua purificada, 1.00 g de polietilenglicol 400 y 8.00 g de Povidona K-30. La mezcla humedecida se granula y seca a 40-50°C durante 4 horas en una estufa; luego, es tamizada y mezclada con 1.00 g de dióxido de silicio coloidal. Se mezcla hasta obtener homogeneidad y se agrega 2.00 g de estearato de magnesio para formar una segunda composición. La segunda composición se comprime alrededor de la primera composición utilizando una comprimidora de tabletas con punzones bicóncavos de 9.00 mm de diámetro para obtener núcleos bicapa no recubiertos.

La composición de la membrana semipermeable se prepara agregando 14.25 g de acetato de celulosa y 0.75 g de polietilenglicol 400 a una mezcla de acetona-metanol 70:30 v/v (volumen/volumen). Esta mezcla polimérica se rocía sobre las tabletas bicapa no recubiertas en una paila perforada para obtener núcleos recubiertos por una película. Un orificio de 0.50-mm se perfora a través del recubrimiento de los núcleos recubiertos por una película para obtener núcleos recubiertos perforados

Un recubrimiento entérico se prepara acetoftalato de celulosa, triacetina, polysorbato 80 y dióxido de titanio en agua purificada. Esta mezcla polimérica se rocía sobre los núcleos recubiertos perforados en una paila perforada para obtener las tabletas de dispositivo osmótico.

#### EJEMPLO 7

El siguiente procedimiento se utiliza para preparar tabletas de dispositivo osmótico con un núcleo bicapa de liberación dual que contienen atorvastatín cálcico (20 mg) y pioglitazona HCl (30 mg). El atorvastatín y la pioglitazona se encuentran en capas concéntricas separadas en el núcleo del dispositivo osmótico, donde una capa interna (núcleo interno) comprende atorvastatín HCl y una capa que lo rodea y está en íntimo contacto con la capa interna comprende pioglitazona HCl. Un pasaje está en comunicación con la composición de pioglitazona. Las formulaciones de dispositivo osmótico contienen los siguientes ingredientes en las cantidades indicadas:

INGREDIENTES	CANTIDADES (mg)
Atorvastatín ⇒	20
Pioglitazona ⇒	30
<b>NÚCLEO</b>	
<b>CAPA A</b>	
Atorvastatín cálcico	21,69
Celulosa Microcristalina	22,81
Óxido Férrico Rojo	1,00
Cloruro de Sodio	10,00
Polyox WSR 205 (MW: 600.000)	30,00
Hidroxipropilmetylcelulosa 2208 (4000 cps)	5,00
Polietilenglicol 400	2,00
Povidona K-30	5,00
Dióxido de Silicio Coloidal	1,00
Esterato de Magnesio	1,50
Agua Purificada	20,00
<b>CAPA B</b>	
Pioglitazona HCL	33,07
Manitol	50,00
Celulosa Microcristalina	126,93
Povidona K-30	5,00
Polietilenglicol 400	2,00
Dióxido de Silicio Coloidal	1,00
Esterato de Magnesio	2,00
Agua Purificada	35,00
<b>RECUBRIMIENTO A</b>	
Acetato de Celulosa	23,75
Polietilenglicol 400	1,25
Acetona	700,00
Metanol	300,00
<b>RECUBRIMIENTO B</b>	
Opadry Y 1	10,00
Agua Purificada	100,00

Las tabletas que contienen atorvastatín cálcico (20 mg) y pioglitazona HCl (30 mg) se preparan de la siguiente manera. Se mezclan 21.69 g de atorvastatín cálcico, 10.00 g de cloruro de sodio, 1.00 g de óxido férrico rojo, 30.00 g de Polyox 205, 5.00 g de hidroxipropilmetylcelulosa 2208 y 22.81 g de celulosa microcristalina. La mezcla es humedecida con una solución de 20.00 g de agua purificada, 2.00 g de polietilenglicol 400 y 5.00 g de Povidona K-30. La mezcla humedecida se granula y seca a 40-50°C durante 4 horas en una estufa; luego, se tamiza y mezcla con 1.00 g de dióxido de silicio coloidal. Se

mezcla hasta obtener homogeneidad y se agrega 1.50 g de estearato de magnesio. La mezcla final se comprime utilizando punzones de 6.00 mm de diámetro para obtener el núcleo interno del núcleo.

Una segunda granulación se prepara mezclando 33.07 g de pioglitazona HCl, 5 126.92 g de celulosa microcristalina y 50.00 g de manitol. La mezcla es humedecida con una solución de 35.00 g de agua purificada, 2.00 g de polietilenglicol 400 y 10.00 g de Povidona K-30. La mezcla humedecida se granula y seca a 40-50°C durante 4 horas en una estufa; luego, se tamiza y mezcla con 1.00 g de dióxido de silicio coloidal. Se mezcla hasta obtener homogeneidad y se agrega 2.00 g de estearato de magnesio para formar una 10 segunda composición. La segunda composición se comprime alrededor del núcleo interno utilizando una comprimidora con punzones bicóncavos de 10.00 mm. La segunda composición rodea la capa interna del núcleo para formar núcleos bicapa no recubiertos.

La composición de la membrana semipermeable se prepara agregando 23.75 g de acetato de celulosa y 1.25 g de polietilenglicol 400 a una mezcla de acetona-metanol 70:30 15 v/v (volumen/volumen). Esta mezcla polimérica se rocía sobre las tabletas bicapa no recubiertas en una paila perforada para obtener núcleos recubiertos por una película. Un orificio de 0.50-mm se perfora a través del recubrimiento de los núcleos recubiertos por una película para obtener núcleos osmóticos perforados.

El color del recubrimiento se prepara mezclando 10.00 g de Opadry en agua 20 purificada. Esta mezcla polimérica se rocía sobre los núcleos osmóticos perforados en una paila perforada para obtener las tabletas de dispositivo osmótico.

#### **EXAMPLE 8**

El siguiente procedimiento se utiliza para preparar tabletas de dispositivo osmótico que contienen nisoldipina (30 mg) y captopril (50 mg). La nisoldipina y el 25 captopril se encuentran en capas apiladas adyacentes en el núcleo del dispositivo osmótico, donde las capas están en contacto íntimo una con la otra. Un pasaje está en comunicación con la composición de captopril. Las formulaciones de dispositivo osmótico contienen los siguientes ingredientes en las cantidades indicadas:

INGREDIENTES	CANTIDAD (mg)
Nisoldipina =>	30
Captopril =>	50

INGREDIENTES	CANTIDAD (mg)
<b>NÚCLEO</b>	
<b>CAPA A</b>	
Nisoldipina	30,00
Celulosa Microcristalina	21,50
Óxido Férrico Rojo	1,00
Cloruro de Sodio	40,00
Polyox WSR 205 (MW: 600.000)	20,00
Hidroxipropilmetylcelulosa 2208 (4000 cps)	3,00
Polietilenglicol 400	2,00
Povidona K-30	6,00
Dióxido de Silicio Coloidal	1,00
Estearato de Magnesio	2,50
Aqua Purificada	20,00
<b>CAPA B</b>	
Captopril	50,00
Manitol	40,00
Celulosa Microcristalina	19,00
Povidona K-30	8,00
Polietilenglicol 400	2,00
Dióxido de Silicio Coloidal	1,50
Estearato de Magnesio	2,50
Aqua Purificada	25,00
<b>RECUBRIMIENTO A</b>	
Acetato de Celulosa	23,75
Polietilenglicol 400	1,25
Acetona	700,00
Metanol	300,00
<b>RECUBRIMIENTO B</b>	
Opadry Y 1	10,00
Aqua Purificada	100,00

Las tabletas de un lote a gran escala de nisoldipina (30 mg) y captopril (50 mg) se preparan mezclando 50.00 g de captopril, 40.00 g de manitol y 19.00 g de celulosa microcristalina. La mezcla es humedecida con una solución de 25.00 g de agua purificada, 5 2.00 g de polietilenglicol 400 y 8.00 g de Povidona K-30. La mezcla humedecida se granula y seca a 40-50°C durante 4 horas; luego, se tamiza y mezcla con 1.50 g de dióxido de silicio coloidal. Se mezcla hasta obtener homogeneidad y se agrega 2.50 g de estearato de magnesio para obtener la primera composición.

Una segunda granulación se prepara mezclando 30.00 g de nisoldipina, 21.50 g 10 de celulosa microcristalina y 1.00 g de óxido férrico rojo, 40.00 g de cloruro de sodio,

20.00 g de Polyox 205 y 3.00 g de hidroxipropilmelcelulosa. La mezcla es humedecida con una solución de 20.00 g de agua purificada, 2.00 g de polietilenglicol 400 y 6.00 g de Povidona K-30. La mezcla humedecida se granula y seca a 40-50°C durante 4 horas en una estufa; luego, se tamiza y mezcla con 1.00 g de dióxido de silicio coloidal previamente 5 tamizado en una malla de 60. Se mezcla hasta obtener homogeneidad y se agrega 2.50 g de estearato de magnesio

Las composiciones de nisoldipina y captopril se convierten en una tableta bicapa como sigue: primero, los 123.00 mg de la composición de captopril se incorporan a un set de punzones y es apisonada. Luego se agregan los 125.00 mg de la composición de 10 nisoldipina y ambas capas se comprimen con punzones de 8.00 mm de diámetro para obtener núcleos bicapa no recubiertos.

La composición de la membrana semipermeable se prepara agregando 23.75 g de acetato de celulosa y 1.25 g de polietilenglicol 400 a una mezcla de acetona-metanol 70:30 v/v (volumen/volumen). Esta mezcla polimérica se rocía sobre las tabletas bicapa no 15 recubiertas en una paila perforada para obtener núcleos recubiertos por una película. Un orificio de 0.50-mm se perfura a través del recubrimiento de la cara de captopril de los núcleos recubiertos por una película para obtener núcleos osmóticos perforados.

El color del recubrimiento se prepara mezclando 10.00 g de Opadry en agua purificada. Esta mezcla polimérica se rocía sobre los núcleos osmóticos perforados en una 20 paila perforada para obtener las tabletas de dispositivo osmótico.

#### EJEMPLO 9

El siguiente procedimiento se utiliza para preparar tabletas de dispositivo osmótico que contienen clorpromazina HCl (200 mg) y levetiracetam (500 mg). La clorpromazina y el levetiracetam se encuentran en capas apiladas adyacente en el núcleo 25 del dispositivo osmótico, donde las capas están en contacto íntimo una con la otra. Un primer pasaje está en comunicación con la composición de clorpromazina y un segundo pasaje está en comunicación con la composición de levetiracetam. Las formulaciones de dispositivo osmótico contienen los siguientes ingredientes en las cantidades indicadas:

INGREDIENTES	CANTIDAD (mg)
Clorpromazina ⇒	200
Levetiracetam ⇒	500

INGREDIENTES	CANTIDAD (mg)
<b>NÚCLEO</b>	
<b>CAPA A</b>	
Clorpromazina HCl	200,00
Manitol	30,00
Celulosa Microcristalina	35,00
Polietilenglicol 400	0,50
Povidona K-30	10,00
Dióxido de Silicio Coloidal	1,50
Esterato de Magnesio	3,00
Etanol	40,00
<b>CAPA B</b>	
Levetiracetam	500,00
Dextrosa	95,50
Povidona K-30	15,00
Polietilenglicol 400	2,00
Óxido Férrico Rojo	1,50
Dióxido de Silicio Coloidal	2,00
Esterato de Magnesio	4,00
Etanol	50,00
<b>RECUBRIMIENTO A</b>	
Acetato de Celulosa	29,50
Polietilenglicol 400	1,60
Acetona	1086,80
Metanol	465,80
<b>RECUBRIMIENTO B</b>	
Opadry Y 1 18 128 A Blanco	15,50
Agua Purificada	100,00

Las tabletas que contienen clorpromazina HCl (200 mg) y levetiracetam (500 mg) se preparan de la siguiente manera. Se mezclan por 10 minutos 200.00 g de clorpromazina HCl, 30.00 g de manitol, y 35.00 g de celulosa microcristalina. La mezcla es humedecida con una solución de 40.00 g de etanol, 0.50 g de polietilenglicol 400 y 10.00 g de Povidona K-30. La mezcla humedecida se granula y seca a 40-50°C durante 4 horas; luego, se tamiza y mezcla con 1.50 g de dióxido de silicio coloidal previamente tamizado a través de una malla de 60 y 3.00 g de estearato de magnesio previamente tamizado a través de una malla de 60 para formar una primera composición.

Una segunda granulación se prepara mezclando 500.00 g de levetiracetam, 95.50 g de dextrosa, 1.50 g de óxido férrico rojo, y 1.00 g de dióxido de silicio coloidal durante 10 minutos. La mezcla es humedecida con una solución de 50.00 g de etanol, 2.00 g de

polietilenglicol 400 y 15.00 g de Povidona K-30. La mezcla humedecida se granula y seca a 40-50°C durante 4 horas en una estufa; luego, es tamizada y mezclada con 1.00 g de dióxido de silicio coloidal previamente tamizado en una malla de 60 y 4.00 g de estearato de magnesio previamente tamizado en una malla de 60 para formar una segunda composición.

La composición de clorpromazina HCl y levetiracetam se convierte en un núcleo bicapa como se detalla a continuación: primero, los 280.00 mg de la composición de clorpromazina se agregan a un set de punzones, y se apisona. Luego, los 620.00 mg de la composición de levetiracetam se agregan y ambas capas se comprimen utilizando 10 punzones de 14.00 mm de diámetro para obtener núcleos bicapa no recubiertos

La composición de la membrana semipermeable se prepara como sigue: 29.50 g de acetato de celulosa y 1.60 g de polietilenglicol 400 en una mezcla de acetona-metanol 70:30 v/v (volumen/volumen). Esta mezcla polimérica se rocía sobre las tabletas bicapa no recubiertas en una paila perforada para obtener núcleos recubiertos por una película. Un orificio de 0.50-mm se perfora a través del recubrimiento en cada cara activa de los núcleos recubiertos por una película para obtener núcleos osmóticos perforados que tienen dos pasajes preformados opuestos

El color del recubrimiento se prepara mezclando 15.50 g de Opadry en agua purificada. Esta mezcla polimérica se rocía sobre los núcleos osmóticos en una paila perforada para obtener las tabletas de dispositivo osmótico.

Aquellos con conocimientos en este arte, a la luz de la presente descripción, apreciarán que pueden realizarse muchos cambios en las realizaciones específicas que aquí se revelan y aún obtener un resultado parecido o similar, sin apartarse del espíritu y 25 alcance de la invención. Todas las composiciones y métodos descriptos y reivindicados aquí pueden ser realizados y ejecutados sin excesiva experimentación a la luz de la presente descripción.

**REIVINDICACIONES**

Nosotros reclamamos:

- 1) Un dispositivo osmótico caracterizado porque comprende:
  - a) un núcleo que comprende una primera composición que comprende un primer agente activo y al menos un excipiente farmacéutico, y una segunda composición diferente que comprende un segundo agente activo diferente y al menos un excipiente farmacéutico, donde la primera y la segunda composición están en contacto una con la otra y dispuestas en forma apilada; y
  - b) una membrana que envuelve el núcleo y que posee al menos un pasaje preformado para permitir una liberación controlada de la primera y la segunda droga desde el núcleo cuando el dispositivo osmótico es expuesto a un ambiente acuoso, donde al menos un pasaje está en comunicación con la primera composición.
- 2) El dispositivo osmótico de la reivindicación 1, caracterizado porque la membrana es semipermeable.
- 15 3) El dispositivo osmótico de la reivindicación 1 caracterizado porque además comprende al menos a un recubrimiento externo exterior a la membrana.
- 4) El dispositivo osmótico de la reivindicación 3, caracterizado porque el recubrimiento externo es independientemente seleccionado en cada realización entre soluble o erosionable en agua.
- 20 5) El dispositivo osmótico de la reivindicación 3, caracterizado porque el recubrimiento externo es independientemente seleccionado en cada caso entre inerte y con droga.
- 6) El dispositivo osmótico de la reivindicación 3, caracterizado porque el recubrimiento externo es independientemente seleccionado en cada realización entre microporoso, permeable, semipermeable o impermeable.
- 25 7) El dispositivo osmótico de la reivindicación 1 caracterizado porque además comprende al menos un recubrimiento interno interpuesto entre el núcleo y la membrana.
- 8) El dispositivo osmótico de la reivindicación 7, caracterizado porque el recubrimiento interno es independientemente seleccionado en cada caso entre soluble o erosionable en agua.
- 30 9) El dispositivo osmótico de la reivindicación 7, caracterizado porque el recubrimiento interno es independientemente seleccionado entre inerte y con droga.

- 10) El dispositivo osmótico de la reivindicación 7, caracterizado porque el recubrimiento interno es independientemente seleccionado entre microporosa, permeable, semipermeable o impermeable.
- 5 11) El dispositivo osmótico de la reivindicación 1, caracterizado porque la primera y la segunda droga son liberadas secuencialmente o de manera superpuesta cuando el dispositivo osmótico es expuesto a un ambiente acuoso.
- 10 12) El dispositivo osmótico de la reivindicación 1, caracterizado porque además comprende un recubrimiento externo que rodea a la membrana semipermeable, donde el primer pasaje fue formado después de la aplicación del recubrimiento externo a la membrana semipermeable y donde el segundo pasaje fue formado antes de la aplicación del recubrimiento externo a la membrana semipermeable, de manera tal que el segundo pasaje está obturado por el recubrimiento externo y la liberación de la segunda droga comienza después de la liberación de la primera droga.
- 15 13) El dispositivo osmótico de la reivindicación 1, caracterizado porque además comprende un recubrimiento externo que rodea la membrana semipermeable, donde el primer y el segundo pasaje fueron formados antes de la aplicación del recubrimiento externo a la membrana semipermeable; el primer y el segundo pasaje están obturados por el recubrimiento externo; y la liberación de la primera y segunda droga es retardada por un período de tiempo después de la exposición a un ambiente acuoso.
- 20 14) El dispositivo osmótico de la reivindicación 2, caracterizado porque la liberación de la primera y la segunda droga se produce de manera secuencial o superpuesta cuando el dispositivo osmótico es expuesto a un ambiente acuoso.
- 25 15) El dispositivo osmótico de la reivindicación 1, caracterizado porque la membrana tiene al menos dos pasajes preformados, al menos uno de los pasajes está en comunicación con la primera composición y al menos un pasaje está en comunicación con la segunda composición.
- 30 16) El dispositivo osmótico de las reivindicaciones 1, 2, 3, 7, 11 o 14, caracterizado porque cada droga es independientemente liberada de acuerdo con perfiles de liberación a tiempo determinado, dirigido, de seudo-primer orden, de primer orden, de seudo orden cero, de cero orden, y/o retardado.
- 17) Un dispositivo osmótico caracterizado porque comprende:

- a) un núcleo que comprende una primera composición que comprende oxibutinina y al menos un excipiente farmacéutico, y una segunda composición diferente que comprende una segunda droga, seleccionada del grupo consistente en darifenacina, duloxetina y tolterodina, y al menos un excipiente farmacéutico; y
- 5 b) una membrana semipermeable que envuelve el núcleo y que posee al menos dos pasajes para permitir la liberación controlada de oxibutinina y la segunda droga desde el núcleo cuando el dispositivo osmótico es expuesto a un ambiente acuoso, donde al menos uno de los pasajes está en comunicación con la primera composición.
- 10 18) El dispositivo osmótico de la reivindicación 17, caracterizado porque la primera y la segunda composición están en contacto una con la otra y están dispuestas en forma apilada.
- 15 19) El dispositivo osmótico de la reivindicación 17, caracterizado porque, cuando el dispositivo osmótico es expuesto a un ambiente acuoso, la oxibutinina es liberada aproximadamente como sigue:

Tiempo (horas)	Cantidad Mínima Liberada (%)	Cantidad Máxima Liberada (%)
1	0	10
3	5	25
7	20	50
11	40	70
15	58	84
19	70	89
24	76	100

- 20) El dispositivo osmótico de la reivindicación 19, caracterizado porque el dispositivo osmótico provee niveles plasmáticos de oxibutinina en un rango aproximado de 1-12 ng por ml de plasma.
- 20 21) El dispositivo osmótico de la reivindicación 17, caracterizado porque la segunda droga es darifenacina y es liberada aproximadamente como sigue, cuando el dispositivo osmótico es expuesto a un medio acuoso:

Tiempo (horas)	Cantidad Mínima Liberada (%)	Cantidad Máxima Liberada (%)
1	0	12
3	10	35
7	25	65

Tiempo (horas)	Cantidad Mínima Liberada (%)	Cantidad Máxima Liberada (%)
11	45	89
15	90	98
24	89	100

22) El dispositivo osmótico de las reivindicaciones 17 o 18, caracterizado porque la segunda droga es darifenacina y es liberada aproximadamente como sigue cuando el dispositivo osmótico es expuesto a un medio acuoso:

5

Tiempo (horas)	Cantidad Mínima Liberada (%)	Cantidad Máxima Liberada (%)
1	0	5
3	0	15
7	10	45
11	29	74
15	52	84
19	60	89
24	80	100

23) El dispositivo osmótico de las reivindicaciones 17 o 18, caracterizado porque la segunda droga es tolterodina y es liberada aproximadamente como sigue cuando el dispositivo osmótico es expuesto a un medio acuoso:

10 1)

Tiempo (horas)	Cantidad Mínima Liberada (%)	Cantidad Máxima Liberada (%)
1	0	12
3	3	25
5	17	36
7	31	50
9	49	66
11	61	76
15	74	90
24	76	100

24) El dispositivo osmótico de las reivindicaciones 18 o 18, caracterizado porque la liberación de la oxibutinina y/o de la segunda droga es retardada.

- 25) Un método para el tratamiento de la incontinencia en un sujeto caracterizado porque comprende el paso de administrar un dispositivo osmótico de acuerdo con las reivindicaciones 17-19 o 21.
- 26) El dispositivo osmótico de la reivindicación 17, caracterizado porque la membrana tiene al menos dos pasajes preformados, al menos un pasaje está en comunicación con la primera composición y al menos un pasaje está en comunicación con la segunda composición.  
5
- 27) Un dispositivo osmótico de liberación controlada caracterizado porque comprende:
  - a) un núcleo que comprende una primera capa con agente activo y una segunda capa con agente activo; y  
10
  - b) una membrana que rodea el núcleo, donde la membrana comprende al menos un pasaje preformado en comunicación con al menos una entre la primera y la segunda capa con agente activo;  
por lo cual el dispositivo osmótico provee una liberación controlada del primer  
15
- 28) El dispositivo osmótico de la reivindicación 27, caracterizado porque las capas están dispuestas en forma apilada y en contacto una con la otra.  
20
- 29) El dispositivo osmótico de la reivindicación 27, caracterizado porque la segunda capa con agente activo rodea la primera capa con agente activo.
- 30) El dispositivo osmótico de las reivindicaciones 28 o 29, caracterizado porque el dispositivo osmótico comprende al menos un primer pasaje preformado en  
25
- 31) El dispositivo osmótico de las reivindicaciones 28 o 29, caracterizado porque la membrana comprende al menos un pasaje preformado en comunicación con ambas la primera y la segunda capa con agente activo.
- 32) El dispositivo osmótico de las reivindicaciones 28 o 29, caracterizado porque la membrana comprende al menos dos pasajes preformados y donde al menos uno de los dos pasajes preformados está obturado con material soluble o erosionable en agua.  
30

- 33) El dispositivo osmótico de las reivindicaciones 28 o 29, caracterizado porque la membrana comprende al menos dos pasajes preformados y donde ambos están obturados con material soluble o erosionable en agua, donde el material que obtura al primer pasaje es el mismo material que obtura al segundo pasaje.
- 5 34) El dispositivo osmótico de las reivindicaciones 28 o 29, caracterizado porque la membrana comprende al menos dos pasajes preformados y donde ambos están obturados con material soluble o erosionable en agua, donde el material que obtura al primer pasaje es diferente del material que obtura el segundo pasaje.
- 10 35) El dispositivo osmótico de las reivindicaciones 28 o 29 caracterizado porque además comprende al menos un recubrimiento externo exterior a la membrana.
- 36) El dispositivo osmótico de la reivindicación 35, caracterizado porque el recubrimiento externo es independientemente seleccionado entre soluble o erosionable en agua.
- 37) El dispositivo osmótico de la reivindicación 35, caracterizado porque el recubrimiento externo es independientemente seleccionado entre inerte y con droga.
- 15 38) El dispositivo osmótico de la reivindicación 35, caracterizado porque el recubrimiento externo es independientemente seleccionado entre microporoso, permeable, semipermeable e impermeable.
- 39) El dispositivo osmótico de las reivindicaciones 28 o 29, caracterizado porque además comprende al menos un recubrimiento interno interpuesto entre el núcleo y la membrana.
- 20 40) El dispositivo osmótico de la reivindicación 39, caracterizado porque el recubrimiento interno es independientemente seleccionado entre soluble y erosionable en agua.
- 41) El dispositivo osmótico de la reivindicación 39, caracterizado porque el recubrimiento interno es independientemente seleccionado entre inerte y con droga.
- 25 42) El dispositivo osmótico de la reivindicación 39, caracterizado porque el recubrimiento interno es independientemente seleccionado entre microporoso, permeable, semipermeable e impermeable.
- 43) El dispositivo osmótico de las reivindicaciones 28 o 29, caracterizado porque la primera y la segunda droga son liberadas secuencialmente o en forma superpuesta cuando el dispositivo osmótico es expuesto a un ambiente acuoso.
- 30 44) El dispositivo osmótico de la reivindicación 27, caracterizado porque además comprende un recubrimiento externo que rodea la membrana, y la membrana

- comprende al menos un primer pasaje preformado y al menos un segundo pasaje preformado, donde el primer pasaje fue formado después de la aplicación del recubrimiento externo a la membrana, y donde el segundo pasaje fue formado antes de la aplicación del recubrimiento externo a la membrana, de manera tal que el segundo pasaje está obturado por el recubrimiento externo, y la liberación de la segunda droga comienza después de que liberación de la primera droga haya comenzado.
- 5           45) El dispositivo osmótico de la reivindicación 27, caracterizado porque además comprende un recubrimiento externo que rodea la membrana, y la membrana comprende al menos un primer pasaje preformado y al menos un segundo pasaje preformado, donde el primer y el segundo pasaje fueron formados antes de la aplicación del recubrimiento externo a la membrana; y el primer y el segundo pasaje están obturados por el recubrimiento externo.
- 10          46) El dispositivo osmótico de la reivindicación 45, caracterizado porque la liberación de la primera droga y de la segunda droga es retardada por un período de tiempo después de la exposición a un ambiente acuoso.
- 15          47) El dispositivo osmótico de cualquiera de las reivindicaciones 27, 28 o 29, caracterizado porque cada droga es independientemente liberada de acuerdo con perfiles de liberación a tiempo determinado, dirigido, de seudo-primer orden, de primer orden, de seudo orden cero, de orden cero, y/o retardado.
- 20          48) El dispositivo osmótico de la reivindicación 30, caracterizado porque cada droga es independientemente liberada de acuerdo con perfiles de liberación a tiempo determinado, dirigido, de seudo-primer orden, de primer orden, de seudo orden cero, de orden cero, y/o retardado.
- 25          49) El dispositivo osmótico de la reivindicación 31, caracterizado porque cada droga es independientemente liberada de acuerdo con perfiles de liberación a tiempo determinado, dirigido, de seudo-primer orden, de primer orden, de seudo orden cero, de orden cero, y/o retardado.
- 30          50) El dispositivo osmótico de la reivindicación 32, caracterizado porque cada droga es independientemente liberada de acuerdo con perfiles de liberación a tiempos determinados, dirigido, de seudo-primer orden, de primer orden, de orden seudo orden cero, de orden cero, de segundo orden o retardados.

- 51) El dispositivo osmótico de la reivindicación 33, caracterizado porque cada droga es independientemente liberada de acuerdo con perfiles de liberación a tiempo determinado, dirigido, de seudo-primer orden, de primer orden, de orden seudo orden cero, de orden cero, y/o retardado.
- 5 52) El dispositivo osmótico de la reivindicación 34, caracterizado porque cada droga es independientemente liberada de acuerdo con perfiles de liberación a tiempo determinado, dirigido, de seudo-primer orden, de primer orden, de seudo orden cero, de orden cero, y/o retardados.
- 10 53) El dispositivo osmótico de la reivindicación 35, caracterizado porque cada droga es independientemente liberada de acuerdo con perfiles de liberación a tiempo determinado, dirigido, de seudo-primer orden, de primer orden, de seudo orden cero, de orden cero, y/o retardado.
- 15 54) El dispositivo osmótico de la reivindicación 39, caracterizado porque cada droga es independientemente liberada de acuerdo con perfiles de liberación a tiempo determinado, dirigido, de seudo-primer orden, de primer orden, de seudo orden cero, de orden cero, y/o retardados.
- 20 55) El dispositivo osmótico de la reivindicación 43, caracterizado porque cada droga es independientemente liberada de acuerdo con perfiles de liberación a tiempo determinado, dirigido, de seudo-primer orden, de primer orden, de seudo orden cero, de orden cero, y/o retardado.
- 25 56) El dispositivo osmótico de la reivindicación 44 o 45, caracterizado porque cada droga es independientemente liberada de acuerdo con perfiles de liberación a tiempo determinado, dirigido, de seudo-primer orden, de primer orden, de seudo orden cero, de orden cero, y/o retardado.
- 30 57) El dispositivo osmótico de la reivindicación 27, caracterizado porque la membrana tiene al menos dos pasajes preformados, al menos un pasaje está en comunicación con la primera composición y al menos un pasaje está en comunicación la segunda composición.
- 58) El dispositivo osmótico de la reivindicación 1, 17 o 27, caracterizado porque el primero y segundo agente activo es seleccionado en cada caso del grupo que consiste en un agente antibiótico, agente antihistamínico, descongestivo, agente antiinflamatorio, agente antiparásito, agente antiviral, anestesia local, agente

- antifunguicida, agente amoebicida, agente tricomonocida, agente analgésico, agente antiartrítico, agente antiasmático, agente anticoagulante, agente anticonvulsivante, agente anti enfermedad de Alzheimer, agente antidepresivo, agente antidiabético, agente antineoplásico, agente antipsicótico, agente neuroléptico, agente antihipertensivo, agente hipnótico, agente sedativo, agente energizador ansiolítico, agente antiparkinson, agente relajante muscular, agente antimalaria, agente hormonal, agente anticonceptivo, agente simpatomimético, agente hipoglucémico, agente antilipémico, agente oftálmico, agente electrolítico, agente diagnóstico, agente procinético, agente inhibidor de la secreción ácido gástrica, agente antiulcerante, agente antiflatulento, agente antiincontinencia, y agente cardiovascular.
- 5 59) El dispositivo osmótico de la reivindicación 1, 17, o 27, caracterizado porque el primer y segundo agente son seleccionados como sigue:
- 10 a) El primer agente activo es un agente procinético y el segundo agente activo es un agente inhibidor de la secreción ácido gástrica;
- 15 b) El primer agente activo es un descongestivo y el segundo agente activo es un antihistamínico;
- c) El primer agente activo es un primer agente antiincontinencia y el segundo agente activo es un segundo agente antiincontinencia diferente;
- d) El primer agente activo es un primer agente antihipertensivo y el segundo agente activo es un segundo agente antihipertensivo diferente;
- 20 e) El primer agente activo es un agente antidepresivo y el segundo agente activo es un agente antipsicótico;
- f) El primer agente activo es un primer analgésico o agente antiinflamatorio y el segundo agente activo es un segundo analgésico diferente o agente antiinflamatorio;
- 25 g) El primer agente activo es un agente antiviral y el segundo agente activo es un agente antihistamínico;
- h) El primer agente activo es un agente relajante muscular y el segundo agente activo es un agente antiinflamatorio o analgésico;
- 30 i) El primer agente activo es un agente antidiabético y el segundo agente activo es un segundo agente antidiabético;

- j) El primer agente activo es un antidepresivo y el segundo agente activo es un agente para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer's; o
  - k) El primer agente activo es un anticonvulsivante y el segundo agente activo es un agente antipsicótico.
- 5 60) El dispositivo osmótico de la reivindicación 1, 17, o 27, caracterizado porque el primer y segundo agente activo son seleccionados como sigue:
- a) el primer agente activo es pridinol y el segundo agente activo es un agente inhibidor selectivo o específico de COX-II;
  - b) los agentes analgésicos y antiinflamatorios son seleccionados del grupo que consiste en agente antiinflamatorio no esteroide, esteroides, agente antiinflamatorio, agente agonista receptor opioide, y agente inhibidor selectivo o específico de COX-II;
  - c) los agentes antihipertensivos son seleccionados del grupo que consiste en agente bloqueador del canal de calcio, agente inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina, agente diurético y agente antagonista beta adrenérgico;
  - d) los agentes diabéticos son seleccionados de los siguientes grupos principales de drogas antidiabéticas orales disponibles: sulfonilúreas, tolbutamida, clorpropamida, tolazamida, acetohexamida, glibenclamida, gliclazide, 1-butil-3-metanililurea, carbutamida, glibonuride, glipizida, gliburida, gliquidona, glisoxepida, glibutiazol, glibuzol, glihexamida, glimida, glipinamida, fenbutamida, y tolciclamida; tiazolidinedones, glitazones, rosiglitazona, pioglitazona, y troglitazona; biguanidinas, metformina; nateglinida y repaglinida;
  - e) los agentes anti enfermedad de Alzheimer's son seleccionados del grupo que consiste en memantina, donepecilo, galantamina, rivastigmina y tacrina;
  - f) los agentes antidepresivos son seleccionados del grupo que consiste en venlafaxina, amitriptilina, citalopram, buproprión, clomipramina, desiprimina, nefazodona, fluoxetina, doxepina, fluvoxamina, maprotilina, imipramina, mirtazapina, nortiptilina, paroxetina, fenałzina, trancipromina, protiptilina, sertralina, trazadona, trimipramina, y amoxapina;
  - 30 g) los anticonvulsivantes son seleccionados del grupo que consiste en carbamazepina, lamotrigina, levetiracetam, oxcarbazepina, topiramato, y zonisamida; y

- h) los agentes antipsicóticos son seleccionados del grupo que consiste en clorprozamina, clozapina, flufenazina, haloperidol, loxapina, mesoridazina, molindona, olanzapina, quetiapina, ziprasidona, risperidona, perfenazina, pimozida, proclorperazina, tioridazina, tiotixeno, y trifluoperazina.

FIG. 1

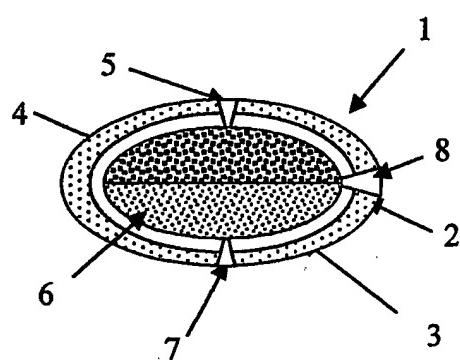


FIG. 2

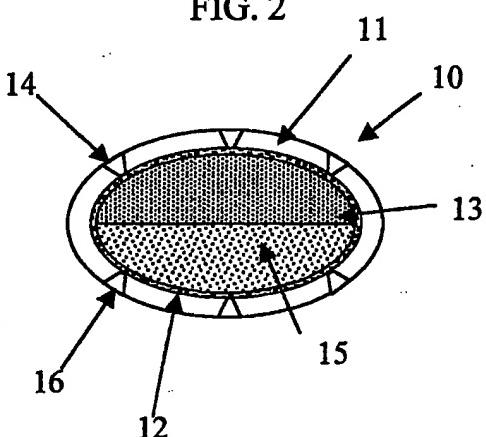


FIG. 3

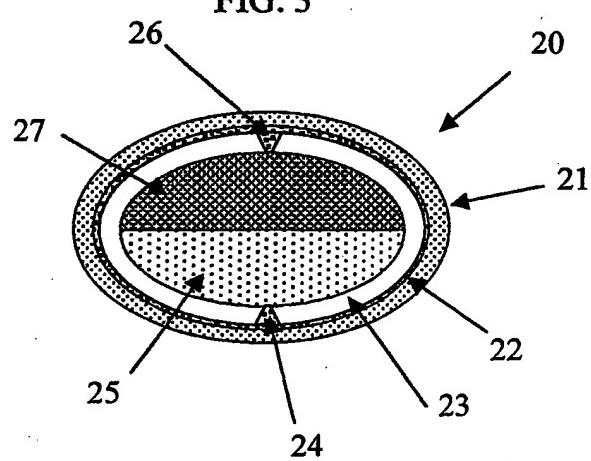


FIG. 4

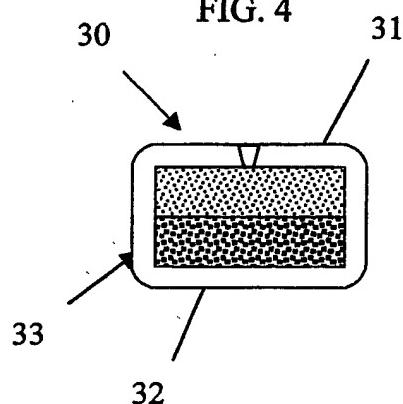


FIG. 5

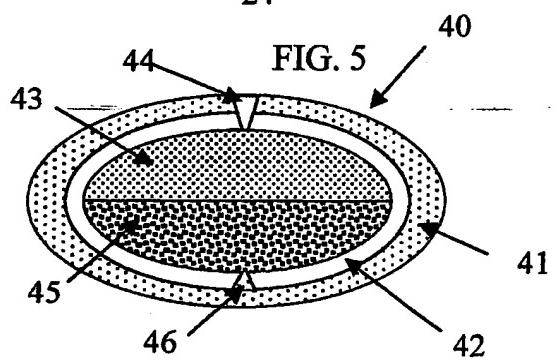


FIG. 9

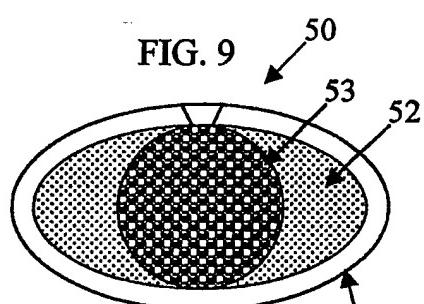


FIG. 11

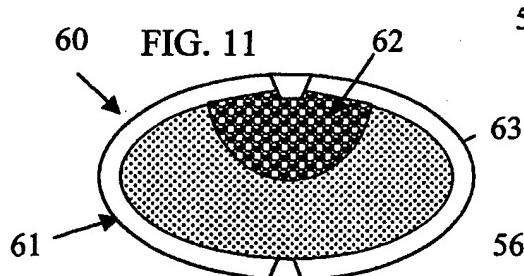
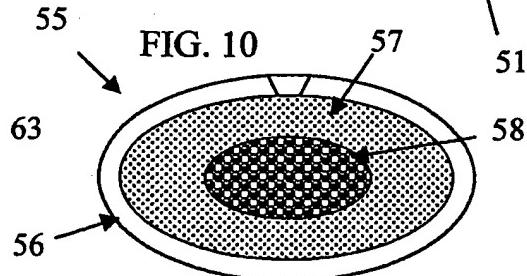
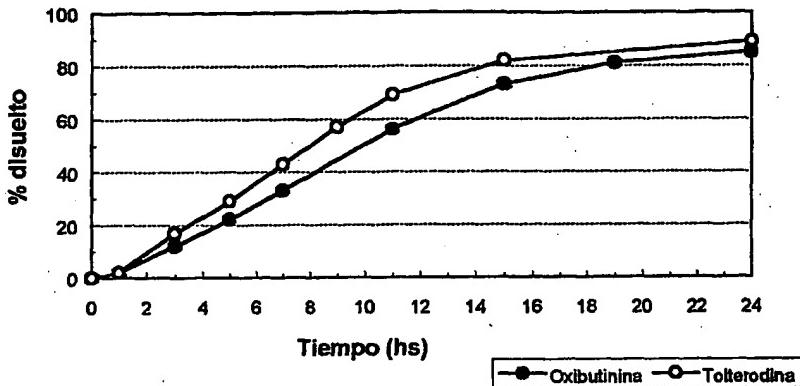
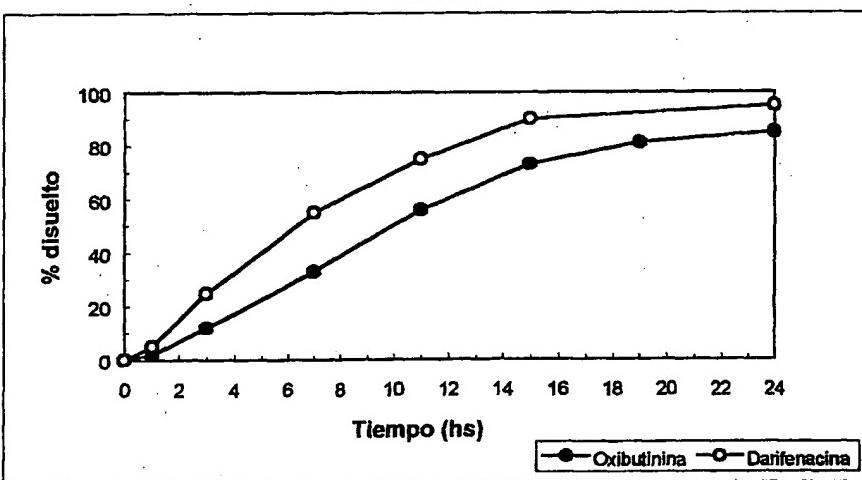


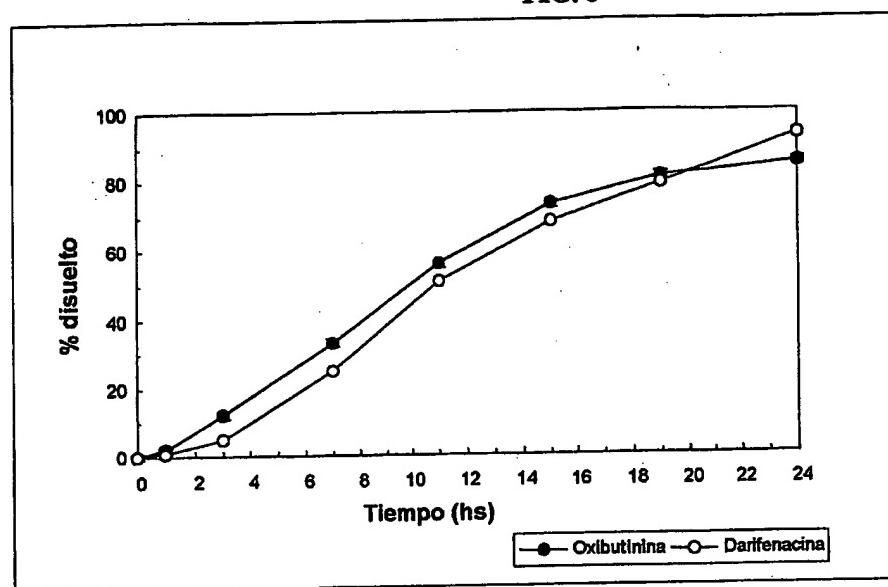
FIG. 10



**Figura 6. Perfil de Disolución del Ejemplo 1**

5

**FIG. 7**

3/3  
**FIG. 8**

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**